

**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Medicina de Lisboa**



**Co-infecção por vírus da Hepatite B e vírus da  
Imunodeficiência Humana em países africanos**

**Sofia Rodrigues Couto Gonçalves Pereira**

**Mestrado em Doenças Infecciosas Emergentes**

**2009**

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina de Lisboa**



**Co-infecção por vírus da Hepatite B e vírus da  
Imunodeficiência Humana em países africanos**

**Sofia Rodrigues Couto Gonçalves Pereira**

**Mestrado em Doenças Infecciosas Emergentes**

**Dissertação orientada pela Prof. Doutora Emília Valadas**

Todas as afirmações efectuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.

**A impressão desta dissertação foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 2 de Março de 2010.**

## **Agradecimentos**

Quero agradecer a Graça Portela, da Merck Sharp & Dohme, pelos artigos disponibilizados de forma tão célere, e também, numa altura inicial da tese, ao Núcleo de Documentação Científica da GlaxoSmithKline, actualmente extinto.

Aos meus colegas de mestrado, pelo companheirismo, espírito de camaradagem e boa-disposição, que contribuíram de forma indelével para a alegria de aprender Infeciologia e a vida, tudo ao mesmo tempo.

Agradeço ainda, de forma muito pessoal, à Professora Emília, que é uma fonte de inspiração e não só na Infeciologia. Para além de ser uma professora brilhante, e de incutir o espírito inquisitivo nos seus alunos, é também uma pessoa muito especial, que nos ensinou muito para além do conteúdo científico do mestrado. Muito obrigada Professora.

Agradeço também ao Ricardo, especialmente nesta recta final, que me desentorpeceu e me fez avançar. Obrigada por andares ao meu lado todos estes anos. De vez em quando não te vejo, mas sinto que tens estado sempre comigo. Obrigada também por me deixares continuar a sonhar e a ser por isso uma mulher mais feliz. Isso não tem preço para mim.

Aos meus quatro avós simplesmente por existirem e serem seres belos e inteligentes, e por continuarem a tratar da família como o bem mais precioso. Há 30 anos que me dão asas para voar e não me canso de agradecer ao Mundo.

Aos meus pais. Tudo o que aqui escreva será pouco para lhes agradecer o exemplo de vida que me têm dado. O que existe entre nós é uma ligação de amor, liberdade e de aceitação. Obrigada por me terem levado sempre para todo o lado convosco, a alegria de viver em partilha com os outros foi a melhor das heranças.

E por último ao amor da minha vida, pelo qual tudo vale a pena. Em absoluto e para sempre. À minha filha Madalena.

## **Resumo**

**Introdução:** Actualmente, estima-se que existam dois milhões de indivíduos infectados por vírus da hepatite B (VHB) e que, cerca de 25% dos indivíduos com infecção crónica morrem devido a sequelas resultantes da infecção por VHB. Paralelamente, calcula-se que existam cerca de 33 milhões de indivíduos infectados por VIH, sendo que 22, 5 milhões residem na região de África a sul do Sara. Na região de África a sul do Sara existem poucos estudos efectuados no âmbito da co-infecção por VIH/VHB. Contudo, dos estudos existentes, esta taxa pode situar-se entre os 2,4% e os 9,9%.

**Objectivo:** Avaliar as taxas de seroprevalência de VHB e VIH, assim como a taxa de co-infecção por VIH/VHB em Angola, Cabo Verde, Guiné-Bissau e Moçambique.

**Métodos:** Foram efectuadas duas pesquisas bibliográficas neste estudo. A primeira, realizada nos meses de Setembro/Outubro 2008, tinha como objectivo contextualizar a infecção por VHB, VIH e a co-infecção por VIH/VHB nos países desenvolvidos e nos países em desenvolvimento. A segunda pesquisa foi efectuada durante o mês de Agosto de 2009, e visava apenas cobrir a realidade dos países em análise, relativamente aos objectivos previamente delineados do estudo.

**Resultados:** Em Moçambique, constatou-se que a seroprevalência de VIH-1 tinha quadruplicado entre 1993 (1,17%) e o ano 2000 (4,5%). Na Guiné-Bissau, entre 1997 e 1999, também a seroprevalência de VIH-1 duplicou (2,5% e 5,2%, respectivamente). Em Cabo-Verde, no ano de 2006, a seroprevalência de VIH era

2,4%, enquanto que a seroprevalência da infecção por VHB era 4,4%. Em Angola, no ano de 2005, a seroprevalência de VIH era de 2,5%. Neste estudo também foi avaliada a co-infecção, sendo que nenhum caso foi diagnosticado.

**Conclusão:** É urgente realizarem-se mais estudos nos países PALOP, no âmbito da seroprevalência das monoinfecções VIH e VHB, assim como na co-infecção por VIH/VHB, uma vez que existe pouca informação disponível. De qualquer modo, sendo a infecção por VHB uma doença prevenível por vacina, é fundamental que os planos de vacinação continuem a ser postos em prática nos países onde já estão implementados e, no caso dos países que ainda não os têm, que a sua implementação seja efectuada de forma sustentada e o mais brevemente possível.

**Palavras chave**

Infecção por VHB

Infecção por VIH

Transmissão perinatal

Co-infecção por VIH/VHB

África a sul do Sara

PALOP

Angola

Moçambique

Cabo Verde

Guiné-Bissau

## **Summary**

**Introduction:** Currently, it is estimated that two million individuals are infected by HBV, and that 25% of the chronic infected individuals will die due to HBV infection sequelae. It is also estimated that 33 million individuals are infected by HIV, considering that 22.5 million of these are living in the Africa sub-Saharan region.

In Africa sub-Saharan region, there are few studies performed in co-infection HIV/HBV. Nevertheless, from the existing studies, this rate can varie between 2,4% and 9,9%.

**Objectives:** To evaluate the prevalence of HIV and HBV viruses, as well the prevalence of co-infection HIV/HBV in PALOP countries involved in the study (Angola, Mozambique, Cape Verde e Guinea-Bissau).

**Methods:** Two distinct bibliographic researches were performed. The first one occurred during September/October 2008, and the main goal was to contextualize HBV infection, HIV infection and also the co-infection HIV/VHB in developed countries as well in resourced limited countries. The second research was performed during the month of August 2009 and the principal objective was to cover the respective reality in the evaluated countries, taking into account the previous objectives of this study.



**Results:** In Mozambique, the prevalence of HIV-1 infection had quadruplicated between 1993 (1,17%) and 2000 (4,5%). In Guinea-Bissau, between the years 1997 and 1999, the HIV-1 prevalence also doubled (2,5% and 5,2%, respectively). In Cape Verde, during the year 2006, the HIV prevalence was 2,4%, while HBV prevalence was 4,4%. In Angola, during the year 2005, the HIV prevalence was 2,5%. The co-infection evaluation was only performed on this study, and there were no cases diagnosed.

**Conclusion:** It is mandatory to perform more studies in PALOP countries in what concerns HIV and HBV prevalence, as also in co-infection HIV/HBV prevalence, since there is few information available. Nevertheless, being HBV infection a vaccine preventable disease, it is fundamental that the vaccination programmes continue to be put in practice, in the countries where they already exist. In the countries that don't have yet these vaccination programmes, the implementation should be performed in a sustained and briefly way.

**Keywords**

HBV infection

HIV infection

Perinatal transmission

HBV/HIV co-infection

Sub-Saharan Africa

PALOP

Angola

Mozambique

Cape Verde

Guinea-Bissau

## **Abreviaturas**

ADN –	ácido desoxiribonucleico
AgHBs –	antigénio de superfície de VHB
AgHBc –	antigénio do core de VHB
AgHBe –	antigénio e do de VHB
ALT –	alanina aminotransferase
Anti-HBc –	anticorpo contra antigénio do core de VHB
Anti-HBs –	anticorpo contra antigénio de superfície de VHB
ARN –	ácido ribonucleico
ART –	regimes terapêuticos antiretrovirais
CD4 <sup>+</sup> –	<i>Cluster of differentiation 4</i>
CHC –	carcinoma hepatocelular
DREAM –	<i>Drug Resource Enhancement Against AIDS</i>
DBS –	dried blood spots
DTP –	Difteria-Tétano-Pertussis
ELISA –	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
EPI –	<i>Expanded Programme Immunization</i>
EUA -	Estados Unidos da América
FDA –	<i>Food and Drug Administration</i>
GAVI –	<i>Global Alliance for Vaccines and Immunization</i>
HAART –	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
IFN- $\alpha$ –	interferão $\alpha$
IgHB –	imunoglobulina anti-VHB
IgM –	imunoglobulina M
IL –	interleucina
INTR –	análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa)
INNTR –	análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa (reversa)
IST –	infecções sexualmente transmissíveis
HepB3 –	três doses de vacina para VHB
L –	litro

mg –	miligramas
mL –	mililitros
NA –	não aplicável
nm -	nanómetros
OMS –	Organização Mundial da Saúde
P –	gene da polimerase de VHB
PALOP –	Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa
PCR –	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
PEG-IFN -	interferão peguilado
pg –	picograma
pre S/S –	gene do envelope de VHB
pré C/C –	gene do core de VHB
SIDA –	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
U –	subtipo <i>untypable</i>
UI –	unidades internacionais
UNAIDS –	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
VHB –	vírus da hepatite B
VHC –	vírus da hepatite C
VIH –	vírus da imunodeficiência humana
3TC –	lamivudina

## **Índice geral**

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1. VÍRUS DA HEPATITE B (VHB).....</b>	<b>14</b>
<b>1.2. SINTOMATOLOGIA E EVOLUÇÃO DA DOENÇA.....</b>	<b>15</b>
<b>1.3. PREVALÊNCIA DE VHB NO MUNDO .....</b>	<b>19</b>
<b>1.4. VIAS DE TRANSMISSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>1.5. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA INFECÇÃO POR VHB.....</b>	<b>23</b>
<b>1.6. TIPOS DE IMUNIZAÇÃO E PROGRAMAS DE VACINAÇÃO PARA VHB .....</b>	<b>29</b>
<b>1.7. CO-INFECÇÃO POR VIH/VHB.....</b>	<b>36</b>
<b>1.7.1. EPIDEMIOLOGIA DA CO-INFECÇÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>1.7.2. PATOGÉNESE DA CO-INFECÇÃO .....</b>	<b>38</b>
<b>1.7.3. INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA NA CO-INFECÇÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>1.7.4. IMPLICAÇÕES DA CO-INFECÇÃO NOS PROGRAMAS DE IMUNIZAÇÃO .....</b>	<b>42</b>
<b>1.7.5. VHB OCULTO .....</b>	<b>43</b>
<b>1.8. CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E PERFIL DE IMUNIZAÇÃO DOS PAÍSES EM ESTUDO.....</b>	<b>44</b>
<b>2. OBJECTIVOS.....</b>	<b>47</b>
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>48</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>50</b>
<b>4.1. SEROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR VIH E INFECÇÃO POR VHB.....</b>	<b>50</b>
<b>4.1.1. INFECÇÃO POR VIH EM MOÇAMBIQUE.....</b>	<b>50</b>
<b>4.1.2. INFECÇÃO POR VIH NA GUINÉ-BISSAU .....</b>	<b>51</b>
<b>4.1.3. INFECÇÃO POR VIH EM CABO VERDE .....</b>	<b>51</b>

<b>4.1.4.</b>	<b>INFECÇÃO POR VIH EM ANGOLA .....</b>	<b>52</b>
<b>4.2.</b>	<b>SEROPREVALÊNCIA DA CO-INFECÇÃO POR VIH/VHB .....</b>	<b>52</b>
<b>4.3.</b>	<b>PREVENÇÃO DA INFECÇÃO POR VIH E INFECÇÃO POR VHB .....</b>	<b>54</b>
<b>4.4.</b>	<b>ADESÃO À TERAPÊUTICA ANTIRETROVIRAL .....</b>	<b>57</b>
<b>4.5.</b>	<b>METODOLOGIAS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL .....</b>	<b>60</b>
<b>4.6.</b>	<b>PLANO NACIONAL DE VACINAÇÃO .....</b>	<b>61</b>
<b>4.7.</b>	<b>TERAPÊUTICA ANTIRETROVIRAL A IMPLEMENTAR .....</b>	<b>65</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>86</b>
<b>7.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>89</b>

## **Índice de figuras**

Figura 1 – Prevalência de VHB no mundo em 2001, segundo a OMS.....	19
Figura 2 – Cobertura da vacinação contra a hepatite B em 2006, segundo a OMS..	35
Figura 3 – Introdução da vacina contra a hepatite B - países aprovados pela GAVI até 2007.....	36
Figura 4 – Mapa político de África com países em estudo em relevo (Cabo Verde, Guiné-Bissau, Angola e Moçambique) .....	45

## **Índice de tabelas**

Tabela 1. Prevalência de VHB em alguns países africanos. ....	21
Tabela 2. Fármacos aprovados ou em fase de desenvolvimento, para o tratamento da infecção por VHB.....	29
Tabela 3. Taxa de co-infecção por VIH/VHB em alguns países africanos. ....	37
Tabela 4. Características demográficas relevantes dos países em análise. ....	46



## **1. Introdução**

A infecção por vírus da Hepatite B (VHB) constitui, actualmente, um grave problema de saúde pública a nível mundial, particularmente, na Ásia e na África a sul do Sara. Estima-se que, mais de dois biliões de indivíduos no Mundo estejam infectados por VHB, e que destes, 360 milhões sejam portadores crónicos da infecção. Calcula-se que cerca de 25% dos indivíduos cronicamente infectados morram devido a sequelas resultantes da infecção por VHB, principalmente cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC), o que representa cerca de 500.000 a 700.000 mortes por ano, a nível global <sup>(1-3)</sup>.

Actualmente, VHB, a par com o tabaco, é considerado o agente carcinogénio mais nocivo a que os seres humanos podem estar expostos. Este vírus está implicado na etiologia de cerca de 80% dos casos de CHC, que ocorrem com uma frequência particularmente elevada nas populações Chinesa e Africana <sup>(4-11)</sup>. A vacina contra VHB está disponível desde há vários anos, e apresenta uma elevada taxa de efectividade, tendo sido incluída no *Expanded Programme Immunization* (EPI) em vários países <sup>(13-20)</sup>. Desta forma, o CHC induzido por VHB poderá ser o primeiro tumor a ser prevenido por imunização universal, o que teria uma enorme importância a nível da saúde pública, já que o CHC é considerado o quinto tipo de cancro mais frequente no Mundo, ocupando o quinto lugar nos homens e o oitavo nas mulheres. A mortalidade anual, por CHC, assemelha-se à sua taxa anual de incidência, o que reflecte a sua rápida progressão e o grave prognóstico associado <sup>(21)</sup>.

A infecção por vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) é outro grave problema de saúde pública no Mundo. Segundo a *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*

(UNAIDS), só nos últimos 20 anos, foram infectados mais de 60 milhões de indivíduos. Dos 33,2 milhões que, actualmente, vivem com VIH, 22,5 milhões residem na África a sul do Sara <sup>(22)</sup>. Apesar de ainda não haver uma vacina contra este vírus, tem havido um grande desenvolvimento farmacológico nesta área, com a introdução de terapêuticas de alta eficácia – *Highly Active Anti-Retroviral Therapy* (HAART) <sup>(23,24)</sup>. Estes esquemas terapêuticos têm aumentado substancialmente a esperança de vida dos doentes infectados por VIH, sendo, por isso, cada vez mais importante estudar e monitorizar as outras infecções associadas, tal como a infecção crónica por VHB. Também, esta última, tem elevada prevalência a nível global e apresenta factores de risco comuns a VIH, tendo, também, o potencial de aumentar, a médio e a longo prazo, a morbilidade e a mortalidade associadas a VIH.

### **1.1. Vírus da Hepatite B (VHB)**

VHB é uma partícula viral de 40-42 nm de diâmetro, pertencente à família *Hepadnaviridae* <sup>(25)</sup>. O seu genoma é constituído por apenas 3.200 pares de bases, sendo considerado um dos mais pequenos vírus de ácido desoxiribonucleico (ADN) conhecidos na actualidade <sup>(3)</sup>. Este vírus replica-se, preferencialmente, nos hepatócitos dos humanos e de outros primatas, contudo não se desenvolve em culturas de células artificiais. Apesar de ser um vírus hepatotrópico, também é possível detectá-lo no pâncreas, nas células mononucleares e no rim <sup>(3, 25)</sup>.

VHB é composto por três elementos estruturais: um envelope lipoproteico que contém os antigénios de superfície, a nucleocápside, ou *core*, que contém uma polimerase responsável pela síntese de ADN viral e, finalmente, um genoma circular de cadeia dupla parcial, que inclui quatro regiões de origem de replicação (o gene do envelope (preS/S), o gene do core (preC/C), o gene X e, finalmente, o gene da

polimerase (P)) <sup>(26)</sup>. A região preS/S do genoma codifica os três antígenos de superfície virais, sendo a lipoproteína S a mais abundante (AgHBs). A região preC/C codifica o antígeno do core viral (AgHBc) e também o antígeno e (AgHBe) <sup>(25,26)</sup>.

A replicação de ADN genómico deste vírus dá-se por transcrição reversa de um intermediário do ácido ribonucleico (ARN) <sup>(26)</sup>.

Actualmente, são conhecidos oito genótipos de VHB (A-H), que se distribuem, geograficamente, de forma distinta e apresentam diferentes graus de progressão da doença <sup>(27)</sup>. Um estudo de *coorte*, prospectivo, realizado em 1.158 indivíduos do Alasca, demonstrou que o tempo de eliminação de AgHBe era, significativamente, maior nos indivíduos infectados por VHB de genótipo C, em comparação com os indivíduos dos genótipos A, B, D ou F. A idade em que 50% dos indivíduos conseguiram eliminar AgHBe era inferior a 20 anos nos infectados com os genótipos A, B, D e F, versus 47,8 anos nos indivíduos infectados com o genótipo C <sup>(28)</sup>. Num outro estudo foi possível constatar que o genótipo C é o factor preditivo mais significativo da reactivação de VHB: estes indivíduos terão um risco de sofrer reactivação viral 3,8 vezes superior do que os indivíduos do genótipo B <sup>(29)</sup>.

## **1.2. Sintomatologia e evolução da doença**

A evolução da infecção por VHB é, sobretudo, dependente da idade em que a infecção ocorre e pode resultar em infecção assintomática, hepatite B aguda (cl clinicamente aparente), hepatite B crónica, cirrose ou CHC <sup>(3)</sup>.

Os sintomas associados à hepatite B aguda poderão persistir por várias semanas e incluem, em geral, icterícia, colúria, fadiga extrema, náuseas, vómitos e dor abdominal. Um indivíduo infectado por VHB poderá levar vários meses a um ano a recuperar desta sintomatologia <sup>(2)</sup>. No universo dos indivíduos infectados por VHB, a

hepatite B aguda surge em, aproximadamente, 1% nos recém-nascidos, 10% nas crianças entre 1-5 anos e 30% nos indivíduos com mais de cinco anos de idade. A hepatite fulminante desenvolve-se em 0,1-0,6% dos casos de hepatite B aguda. A mortalidade associada à hepatite fulminante é de, aproximadamente, 70% <sup>(3)</sup>. Cerca de 90% das infecções primárias, em adultos saudáveis, são auto-limitadas, quer sejam sintomáticas ou não, verificando-se a eliminação do vírus do sangue e do fígado e o consequente desenvolvimento de imunidade duradoura à reinfeção <sup>(30)</sup>.

O desenvolvimento da infecção por VHB crónica está, inversamente, relacionada com a idade, e surge em, aproximadamente, 90% dos indivíduos infectados no período perinatal, em 30% das crianças infectados entre 1-4 anos e, finalmente, em 6% dos indivíduos infectados após os cinco anos de idade. A progressão da infecção crónica não difere entre indivíduos com infecção sintomática ou assintomática <sup>(2,3)</sup>. A maioria dos recém-nascidos apresentará infecção assintomática, provavelmente, devido ao estado de imaturidade do seu sistema imunitário e, também, à incapacidade de estabelecer uma resposta imunitária eficaz contra o vírus. Os indivíduos com infecção crónica subclínica, ou seja, com níveis séricos de aminotransferases normais e com histologia hepática normal, são considerados portadores assintomáticos de infecção crónica por VHB. Os indivíduos com função hepática alterada e com marcadores histológicos anómalos são classificados como portadores sintomáticos de infecção por VHB crónica <sup>(26)</sup>.

A infecção por VHB aguda caracteriza-se, serologicamente, pela presença de AgHBs e de anticorpos IgM ao core do antigénio HBc (IgM anti-HBc). AgHBs torna-se detectável após um período de incubação de quatro a 10 semanas, sendo possível, a partir desse ponto, determinar o grau de virémia <sup>(31)</sup>. Numa infecção

aguda por VHB a virémia é muito elevada – frequentemente  $10^9$  a  $10^{10}$  viriões/mililitro (mL) <sup>(32)</sup>. Durante a fase inicial de replicação da infecção, também é possível detectar AgHBe. Alguns estudos realizados em chimpanzés e outros animais, com infecção viral aguda, vieram demonstrar que 75 a 100% dos hepatócitos estão infectados quando o AgHBe está presente <sup>(33)</sup>. Passadas algumas semanas, os anticorpos contra AgHBs (anti-HBs) já serão detectáveis em circulação, seguindo-se a eliminação subsequente de AgHBs e de AgHBe. Também poderá ser possível detectar, por muitos anos, ou por toda a vida, baixos níveis de ADN VHB em circulação <sup>(34)</sup>.

Quando ocorrem danos hepáticos durante a infecção aguda, os níveis de alanina aminotransferase (ALT) apenas aumentam no momento em que a infecção viral está bem estabelecida, reflectindo o tempo necessário para gerar uma resposta imune mediada pelas células T. A partir do momento em que a resposta for gerada, a virémia no sangue e no fígado começará a diminuir. O facto da infecção poder ser eliminada, dos hepatócitos, sem destruição hepática massiva, é a prova da extraordinária capacidade de eliminação não citolítica que o organismo tem <sup>(26)</sup>.

Por definição, a infecção por VHB crónica é caracterizada pela persistência de AgHBs por um período superior a seis meses, com ou sem a presença de AgHBe <sup>(3)</sup>.

Pode ser dividida e classificada em quatro fases:

- Fase imunotolerante – caracteriza-se pela presença de AgHBe, níveis séricos elevados de ADN VHB e valores normais ou ligeiramente elevados de ALT. Esta fase está presente nos indivíduos infectados durante a infância (até aos cinco anos) e, geralmente, ausente nos que a adquiriram na fase adulta.

- Fase imunoactiva – caracteriza-se igualmente por níveis séricos elevados de ADN VHB, mas com níveis de ALT elevados. Verifica-se acentuada necro-inflamação hepática. Esta fase poderá durar 10 a 20 anos e evoluir para cirrose.
- Fase de portador inactivo – caracteriza-se pela eliminação de AgHBe e desenvolvimento do anti-HBe (seroconversão de AgHBe) <sup>(32)</sup>. Os níveis de ALT voltam a ser normais e ADN VHB torna-se inferior a 2.000 Unidades Internacionais (UI)/mL (  $\sim 10^4$  moléculas/mL) <sup>(35)</sup>.
- Fase de reactivação – alguns indivíduos imunocomprometidos, desenvolvem mutações virais (ao nível do promotor do pré-core ou core) que não promovem a produção de AgHBe, mas que continuam a ter uma taxa de replicação elevada. Caracteriza-se, ainda, por uma flutuação dos níveis de ADN VHB (2.000 a 2.000.000 UI/mL) e por níveis de ALT, persistentemente, ou, intermitentemente, elevados. Ao nível da histologia hepática, estes indivíduos apresentam progressão dos danos hepáticos <sup>(36,37)</sup>.

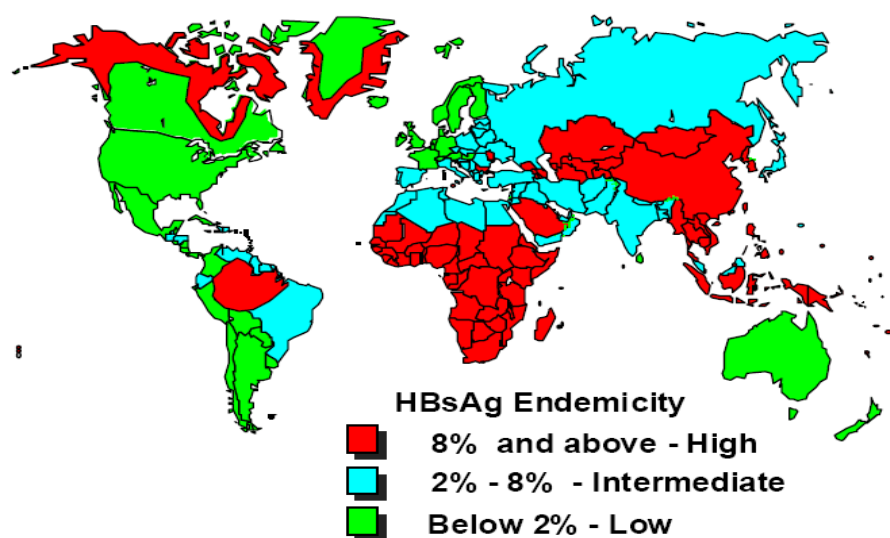
A persistência de AgHBs é o principal marcador de risco para o desenvolvimento de doença hepática crónica e CHC. A presença de AgHBe indica que a infecção é altamente contagiosa. Todos os anos, cerca de 10% dos casos crónicos tornam-se AgHBe negativos e desenvolvem anti-HBe, traduzindo um decréscimo no nível de replicação viral. Em indivíduos com hepatite crónica, não tratados farmacologicamente, o desaparecimento de AgHBs ocorre numa taxa aproximada de 1% ao ano <sup>(3)</sup>.

### 1.3. Prevalência de VHB no Mundo

A distribuição global de VHB varia, consideravelmente, em termos geográficos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência da infecção por VHB está dividida em três níveis, consoante o grau de endemidade que apresenta:

- Áreas de prevalência **elevada** – (população com AgHBs positivo  $\geq 8\%$ ) - África a sul do Sara, Sudeste Asiático, China, países do Mediterrâneo este, ilhas do Pacífico sul e oeste, a zona interior da bacia do Amazonas e determinados países das Caraíbas.
- Áreas de prevalência **intermédia** – (população com AgHBs positivo situa-se entre  $\geq 2\%$  e  $< 8\%$ ) - Sudoeste Asiático, Europa de Leste e do Sul, Médio Oriente, Rússia e a maior parte dos países da América Central e do Sul.
- Áreas de prevalência **baixa** – (população com AgHBs positivo  $< 2\%$ ) - Austrália, Nova Zelândia, Europa Ocidental e do Norte e América do Norte

(Figura 1) <sup>(2, 3,38,39)</sup>



**Figura 1 – Prevalência de VHB no mundo em 2001, segundo a OMS.**

(Adaptado de [http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB\\_whocdscsrlyo2002\\_2.pdf](http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf), acedido em 07/12/2009).

A maior população de portadores de VHB (cerca de 75%) reside no Sudeste Asiático. Esta região tem, desta forma, contribuído, significativamente, para o aprofundamento dos conhecimentos acerca desta infecção, nomeadamente a nível epidemiológico, história natural da doença, medidas de controlo da infecção, entre outros factores. Também foi nesta região que se desenvolveram os primeiros programas nacionais de controlo da infecção.

Nesta área, as taxas de prevalência de AgHBs podem diferir, significativamente, podendo variar entre 1,9% na Indonésia e 10,3% na China <sup>(40,41,42)</sup>.

A segunda maior população de portadores VHB reside na África a sul do Sara, estimando-se que existam 50 milhões de indivíduos infectados nesta região. Nestas áreas, o risco de contrair a infecção por VHB durante a vida é superior a 60%. De acordo com dados da literatura disponíveis, as taxas de prevalência de AgHBs no continente africano podem variar entre 3,3% em Marrocos e 17,3% no Burkina Faso (Tabela 1) <sup>(43,44)</sup>.

Em alguns países da África a sul do Sara, existe uma diferença significativa nas taxas de prevalência entre populações rurais e urbanas. Num estudo realizado na África do Sul, a prevalência dos portadores crónicos de VHB, na zona rural de Transkei era de 15,5%, enquanto que na área urbana de Durban era de 7,4% e no Soweto era de 1,3% <sup>(45)</sup>. Contudo, outro estudo realizado no Burkina Faso, veio demonstrar que não existiam diferenças na prevalência de AgHBs entre populações rurais e urbanas <sup>(44)</sup>.



**Tabela 1.** Prevalência de VHB em alguns países africanos.

<b>Taxa de prevalência VHB</b>	<b>Amostra (n)</b>	<b>País</b>	<b>Ano do estudo</b>	<b>Referência</b>
17,3%	683	Burkina Faso	2003/2004	44
14,7%	75	Guiné	1993	46
13,0%	596	Malawi	1993-1995	47
11,6%	224	Nigéria	1994	48
11,0%	1272	Namíbia	1981-1983	49
10,8%	1778	Senegal	1980	43
7,2%	541	Uganda	1980	43
7,2%	168	Camarões	1994	50
6,3%	980	Tanzânia	1995	51
6,2%	1819	Egipto	1980	43
5,7%	1861	Zâmbia	1992	52
3,3%	333	Marrocos	1980	43
2,6%	374	Quênia	1983	53

Deste modo, avaliar a taxa de seroprevalência de AgHBs em África, revela-se uma tarefa complexa e difícil, uma vez que os valores encontrados revelam uma grande amplitude. Desta forma, é necessário avaliar cada país individualmente, e dentro deste, identificar diferenças que possam existir entre zonas urbanas e rurais.

#### **1.4. Vias de transmissão**

VHB é transmitido principalmente através da exposição percutânea ou permucosa a sangue ou outros fluidos corporais (sêmen e fluido vaginal) infectados. <sup>(2,54)</sup>.

O Homem é o único reservatório deste vírus. As vias de transmissão são as mesmas para VIH e para VHB, só que, VHB revela ser 50 a 100 vezes mais infeccioso que VIH. VHB pode sobreviver fora do organismo por um período máximo de sete dias. Durante este tempo, o vírus continua a ter poder infeccioso, no caso de conseguir entrar no organismo de um indivíduo não infectado. O seu período de incubação é, em média, de 75 dias, mas poderá variar entre 30 a 180 dias. O vírus pode ser detectado no soro 30-60 dias após o momento da infecção <sup>(2,3)</sup>.

As vias de transmissão, mais comuns, nas áreas de endemicidade elevada são:

- via vertical – *in utero*;
- via perinatal – transmissão da mãe para o filho, durante o parto;
- via horizontal – transmissão entre crianças, geralmente até aos cinco anos de idade, através de contacto próximo interpessoal <sup>(2,55)</sup>.

Nas áreas de endemicidade baixa, a transmissão sexual e a partilha de seringas contaminadas, são as principais vias de transmissão. Nestes casos, a infecção ocorre, geralmente, já na idade adulta, uma vez que é resultante de comportamentos de risco. Nas áreas de endemicidade intermédia, verifica-se um padrão de transmissão misto, ou seja, transmissão nos adultos por via sexual e partilha de seringas, e transmissão horizontal e perinatal nas crianças e recém-nascidos, respectivamente <sup>(3)</sup>.

A transmissão de VHB na África a sul do Sara ocorre, predominantemente, na infância, por via horizontal, durante os cinco primeiros anos de vida, por exposição percutânea a saliva ou a pequenas quantidades de sangue infectado, através de rituais de escarificação tribal, utilização de material médico não esterilizado, e outros

mecanismos não identificados. Após a passagem para a adolescência, a via de transmissão principal passará a ser a via sexual.

Nesta região, as vias de transmissão vertical e perinatal não assumem um papel significativo, havendo algumas teorias que explicam este facto. A mais consensual deve-se à menor prevalência de AgHBe nas mulheres grávidas portadoras de VHB (entre 0% e 18,6%) desta região. A maioria dos bebés africanos, estão protegidos pelos anticorpos maternos, que são, passivamente, transmitidos em 50-80% das mães anti-HBs positivas e que persistem por um período de seis meses a um ano. Outra teoria coloca a hipótese das crianças africanas serem menos susceptíveis à infecção perinatal que outras populações de áreas de endemicidade elevada. Por último, pode também verificar-se que as crianças africanas estejam efectivamente infectadas por VHB no nascimento, mas por razões genéticas, apresentarem resultados negativos durante vários anos, até o vírus ser reactivado e os testes se tornarem positivos <sup>(3, 56)</sup>.

### **1.5. Tratamento farmacológico da infecção por VHB**

Actualmente, não existe um tratamento farmacológico específico para a infecção aguda por VHB. Geralmente, as medidas aconselhadas ao doente, baseiam-se apenas no repouso, aporte nutricional adequado e ingestão de líquidos <sup>(2)</sup>. Contudo, o mesmo não se passa nos casos de infecção crónica por VHB, onde já existe tratamento farmacológico disponível.

Os principais objectivos da terapêutica serão reduzir os níveis de virémia e melhorar a disfunção hepática do indivíduo infectado. Existem procedimentos específicos para o tratamento farmacológico em indivíduos AgHBe positivos, uma vez que estes apresentam um maior risco de progressão para hepatite crónica activa e cirrose <sup>(57)</sup>.

O risco de aparecimento de CHC também é superior nestes indivíduos <sup>(58)</sup>. Por outro lado, os portadores crónicos assintomáticos AgHBe negativos, com níveis de virémia  $<10^5$  UI/mL e valores normais de ALT, tendem a apresentar uma evolução relativamente estável da doença e, geralmente, não são submetidos a tratamento farmacológico <sup>(59)</sup>.

Os marcadores mais utilizados para determinar o sucesso terapêutico são: o desaparecimento do AgHBe, a seroconversão para anti-HBe e a redução da carga viral em circulação. Estes marcadores são bastante úteis, uma vez que indivíduos com seroconversão estável, tendem, também, a melhorar os indicadores histológicos hepáticos, havendo uma tendência para esta melhoria se manter a longo prazo <sup>(60)</sup>.

Com os esquemas terapêuticos actualmente disponíveis, a cura da infecção, definida pelo desaparecimento de AgHBs e da virémia associada, verifica-se em apenas um a 5% dos indivíduos infectados. Contudo, com o aumento do número de fármacos disponíveis no mercado, esta taxa poderá aumentar, significativamente, no futuro.

Todos os indivíduos que se encontram na fase imunoactiva, e na fase de reactivação da infecção crónica por VHB, são potenciais candidatos à terapêutica farmacológica <sup>(37)</sup>. Durante os últimos 15 anos, as opções de tratamento para a infecção por VHB crónica alargaram-se, incluindo, actualmente, fármacos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (lamivudina, adefovir, entecavir e telbivudina), interferão alfa-2b (IFN- $\alpha$ ) e interferão alfa-2a peguado (PEG-IFN) (Tabela 2).

Em 1992, IFN- $\alpha$  foi aprovado para tratamento da infecção por VHB crónica. Este fármaco actua ao nível da modulação do sistema imunitário. Durante muitos anos, este foi o tratamento de primeira linha e consistia na administração de IFN- $\alpha$ , três vezes por semana, por um período mínimo de três meses. Num ensaio clínico, realizado nos Estados Unidos da América (EUA), com IFN- $\alpha$ , constatou-se que cerca de 37% dos doentes tratados com cinco milhões de UI/dia de IFN- $\alpha$ , durante 16 semanas, conseguiam eliminar ADN VHB e AgHBe. Apenas 7% dos indivíduos não tratados apresentavam o mesmo resultado <sup>(61)</sup>. Os factores que prediziam uma resposta favorável incluíam níveis baixos de ADN VHB antes do tratamento (<200pg/mL), níveis elevados de ALT (>100UI/L) e evidência de necroinflamação activa do fígado <sup>(62)</sup>. Com a seroconversão e normalização dos valores de ALT, geralmente, a melhoria mantinha-se, mesmo após a descontinuação da terapêutica <sup>(61)</sup>. As vantagens da administração de IFN- $\alpha$  residiam no facto de não existir o risco de aparecimento de estirpes resistentes e da duração do tratamento estar bem definida. Contudo, esta terapêutica não podia ser aplicada em muitos doentes, uma vez que apresentava efeitos secundários significativos, como febre, mialgias, trombocitopenia e depressão. Este tratamento era ainda contra-indicado em indivíduos com doença hepática avançada, uma vez que podia precipitar a falência hepática, em consequência do aumento da necroinflamação e, assim, comprometer a vida do doente <sup>(61)</sup>.

Nos últimos anos, surgiu um novo tratamento com PEG-IFN, que está a ser actualmente utilizado para o tratamento da infecção por VHB <sup>(63)</sup>.

No final da última década, a terapêutica para o VHB foi revolucionada pela introdução de fármacos que impedem a replicação genómica de VHB. Todos estes

fármacos são análogos nucleótidos ou nucleósidos que actuam, selectivamente, sob a transcriptase reversa. O primeiro análogo nucleósido que surgiu foi a lamivudina (3TC), tendo sido introduzido inicialmente na prática clínica para a infecção por VIH. Os portadores de VIH co-infectados com VHB apresentavam níveis de virémia mais baixos quando eram submetidos a tratamento com 3TC, o que também se verificava nos indivíduos com hepatite VHB crónica e sem infecção por VIH <sup>(64)</sup>.

Normalmente, o tratamento com 3TC reduzia os níveis de ADN VHB em três ou quatro *log* nos primeiros três meses da terapêutica. A este facto, associava-se a eliminação mais rápida de AgHBe, seroconversão para anti-HBe e melhoria dos níveis séricos de ALT. Este fármaco apresentava geralmente uma boa tolerabilidade, e podia ser utilizado em indivíduos com doença hepática avançada, como a cirrose descompensada <sup>(65)</sup>. A principal limitação deste fármaco era o desenvolvimento de resistências. Ao final de um ano de terapêutica, 15 a 20% dos doentes apresentavam variantes resistentes em circulação; ao fim de dois anos, os números aumentavam para 40% e, no final de quatro anos, esse valor atingia os 67% <sup>(66)</sup>. Outra desvantagem deste fármaco é a de não ter uma duração de tratamento bem definida, sabendo-se, apenas, que deve ser prolongada <sup>(65)</sup>.

Posteriormente, outro análogo nucleósido foi introduzido no mercado, o adefovir dipivoxil. Este análogo nucleósido é um pró-fármaco que, após sofrer duas fosforilações intracelulares, forma o fármaco activo, inibindo a polimerase viral. O adefovir foi, inicialmente, desenvolvido como inibidor da transcriptase reversa de VIH, mas apresentava nefrotoxicidade nas doses que eram necessárias à inibição efectiva da replicação de VIH. Contudo, em doses mais baixas (10 mg/dia) era bem tolerado, apresentando uma boa eficácia em doentes AgHBe positivos (redução de

três ou quatro *log* de virémia). Neste caso, a frequência da seroconversão AgHBe também era potenciada, verificando-se igualmente uma melhoria dos marcadores histológicos hepáticos <sup>(67)</sup>. Adefovir inibia, ainda, a replicação de estirpes resistentes à lamivudina, *in vivo* e *in vitro*, sendo vastamente utilizado em doentes co-infectados VIH/VHB resistentes à lamivudina <sup>(68)</sup>.

Entecavir é um análogo nucleósido que é altamente selectivo para a polimerase VHB e não é activo contra VIH. Em doses extremamente baixas, 0,1 mg/dia, pode reduzir os níveis de ADN VHB em quatro *log*. Este fármaco actua também sobre as estirpes resistentes à lamivudina <sup>(69)</sup>. Alguns estudos demonstram que entecavir tem um poder inibidor mais potente que lamivudina ou adefovir <sup>(63)</sup>.

Outro fármaco pertencente ao grupo dos análogos nucleótidos é tenofovir. Em 2001, este fármaco foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de VIH mas, posteriormente, revelou-se um inibidor da polimerase viral de VHB. Estudos recentes vieram demonstrar que o tratamento com tenofovir em doses *standard*, em indivíduos co-infectados VIH/VHB, provoca uma redução de quatro *log* nos níveis de ADN VHB em circulação. Mesmo os indivíduos que apresentem resistência à lamivudina beneficiam desta terapêutica <sup>(70)</sup>.

Outros fármacos encontram-se, actualmente, a ser testados em ensaios clínicos. Telbivudina é um análogo nucleósido potente, que inibe a replicação VHB *in vitro*. É um fármaco habitualmente bem tolerado, apresentando poucas reacções adversas. Actualmente, encontra-se em fase III de ensaio clínico, de forma a ser aprovado para o tratamento da infecção crónica por VHB <sup>(63)</sup>.

Desoxitimidina é um análogo da timidina que inibe, selectivamente, a polimerase VHB e que parece ser activa sobre as estirpes resistentes à lamivudina <sup>(71)</sup>.

Emtricitabina e clevudina, dois análogos nucleósidos, também revelaram bons resultados *in vitro* e *in vivo*, contudo, nenhum apresenta actividade contra todas as estirpes resistentes à lamivudina <sup>(72)</sup>. Outra forma possível de terapêutica é a administração de imunomoduladores, como interleucina (IL) 2 ou IL-12, contudo, serão necessários ensaios clínicos de maiores dimensões para comprovar a sua eficácia.

Nos últimos anos, com o desenvolvimento e introdução de novos fármacos no mercado, o tratamento de VHB tem evoluído de forma significativa. Um estudo efectuado, a longo prazo, com entecavir veio demonstrar que este fármaco representa um importante avanço no que diz respeito à sua elevada potência e baixa taxa de resistência antiviral que apresenta <sup>(73)</sup>. Os indivíduos que apresentam resistência à lamivudina, deverão ser tratados com mais de um fármaco, como adefovir ou tenofovir, em vez de optarem pela substituição por um outro <sup>(68,70)</sup>. Desta forma, a associação de vários análogos nucleósidos poderá ser uma forma eficaz de combater a infecção por VHB.



**Tabela 2.** Fármacos aprovados ou em fase de desenvolvimento, para o tratamento da infecção por VHB.

(Adaptado de Núñez M. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. Lancet Infectious Diseases 2005; 5:374-82).

Fármaco	Classe farmacológica	Fase de desenvolvimento	Actividade contra VIH
Infecção por VHB			
IFN	Imunomodulador	NA	Sim
Lamivudina	Análogo nucleósido	NA	Não
Adefovir	Análogo nucleótido	NA	Não
Entecavir	Análogo nucleósido	NA	Sim
Infecção por VIH			
Tenofovir	Análogo nucleótido	NA	Sim
Emtricitabina	Análogo nucleósido	NA	Sim
Em desenvolvimento			
Telbivudina	Análogo nucleósido	III	Não
Clevudina	Análogo nucleósido	III	Não
NA= não aplicável.			

Dos fármacos referidos anteriormente, a grande maioria apenas está disponível nos países desenvolvidos, com a excepção da lamivudina, que é o fármaco mais utilizado em áreas com recursos económicos limitados, como os continentes Africano e Asiático <sup>(74)</sup>.

### 1.6. Tipos de imunização e programas de vacinação para VHB

Segundo a OMS, o principal objectivo da imunização contra a hepatite B, é prevenir a infecção por VHB crónica e as suas graves consequências, tais como a cirrose hepática e o CHC <sup>(3)</sup>.

Existem dois tipos de imunização passíveis de serem utilizados na infecção por VHB. O primeiro a ser introduzido, consistia na administração de imunoglobulina anti-VHB (IgHB) aos doentes infectados (imunização passiva). Esta profilaxia podia, ainda, ser utilizada em determinados casos em que se sabe ter havido uma exposição ao vírus, como por exemplo, em recém-nascidos de mães com AgHBs positivo ou após exposição percutânea das membranas mucosas a sangue ou a outro tipo de fluidos corporais positivos para AgHBs. Também podia ser administrada após relação sexual com um indivíduo AgHBs positivo ou em doentes transplantados para tentar minimizar a infecção recorrente por VHB <sup>(3)</sup>.

O outro tipo de imunização envolve a administração de uma vacina (imunização activa). Desde 1982, está disponível uma vacina contra a hepatite B <sup>(19)</sup>. Esta vacina demonstrou eficácia em cerca de 85% dos casos de infecção e 95% dos casos em portadores crónicos <sup>(16,20)</sup>.

A OMS afirma ainda que, a vacinação de rotina contra a infecção por VHB, deverá fazer parte dos programas nacionais de imunização em todo o mundo. Esta vacinação deverá ser administrada primordialmente a todas as crianças, uma vez que esta medida terá um forte impacto na prevalência da infecção por VHB crónica <sup>(3)</sup>.

O esquema completo de vacinação induz produção de anticorpos em mais de 95% dos recém-nascidos, crianças e jovens adultos. Depois dos 40 anos, a protecção diminui para 90% e, aos 60 anos, os níveis de produção de anticorpos que conferem protecção à infecção, atingem entre 65 a 75% dos indivíduos vacinados <sup>(2)</sup>.

Poderão ser utilizados vários esquemas de vacinação, dependendo do grau de endemicidade da região e de outro tipo de considerações programáticas.

Geralmente, a vacina pode ser administrada em três ou quatro doses separadas. Em regiões onde exista uma proporção elevada de casos de infecção por VHB adquiridos por via perinatal, a primeira dose da vacina deverá ser administrada o mais cedo possível (<24 horas) após o nascimento <sup>(2)</sup>.

Deverão igualmente ser vacinadas todas as crianças nascidas de mães portadoras de AgHBs e positivas para AgHBe, uma vez que esta medida previne entre 85% a 95%, o aparecimento de infecção por VHB crónica <sup>(74)</sup>.

Nos países de endemicidade intermédia e baixa para VHB, as estratégias direccionadas para grupos de maior faixa etária, ou grupos com factores de risco para a infecção, deverão ser consideradas como um complemento à vacinação de rotina na infância. Nestes países, uma proporção substancial da prevalência da infecção, pode ser atribuída a infecções adquiridas por crianças mais velhas, adolescentes e adultos <sup>(3)</sup>.

Os grupos que apresentam risco mais elevado para a aquisição de infecção por VHB e que deverão ser vacinados, são:

- Indivíduos com comportamentos de risco a nível sexual;
- Consumidores de droga com partilha de agulhas ou seringas;
- Profissionais de saúde;
- Transplantados;
- Hemodialisados;
- Indivíduos que coabitem com pessoas infectadas por VHB;
- Viajantes para países com taxas elevadas de infecção por VHB <sup>(2)</sup>.

Em países de elevada endemicidade, a vacinação das crianças, em grande escala, reduz a transmissão de VHB. Nestas circunstâncias, a vacinação das crianças mais velhas e dos adultos tem um impacto relativamente pequeno na doença crónica, uma vez que a maioria destes indivíduos já foram infectados <sup>(2,3)</sup>.

Em regra, a IgHB deverá ser utilizada concomitantemente com a vacina para a hepatite B. Contudo, em países com uma prevalência de infecção elevada por via perinatal, a vacinação nas primeiras 24 horas de vida do recém-nascido, não é, significativamente, potenciada pela administração de IgHB <sup>(2,3)</sup>.

As primeiras estratégias de vacinação a nível global, incidiram em grupos com comportamentos de alto risco, nomeadamente, consumidores de droga por via endovenosa, indivíduos com infecções sexualmente transmissíveis (IST), profissionais na área da saúde, hemodialisados, entre outros. Contudo, estas medidas revelaram-se pouco eficazes na redução da prevalência da infecção <sup>(75)</sup>.

Presentemente, a vacinação é dirigida a todos os indivíduos, quer apresentem ou não comportamentos de risco. Progressivamente, têm-se obtido resultados mais satisfatórios, verificando-se uma diminuição da prevalência da infecção bem como uma diminuição da incidência de CHC. Por exemplo, a China foi um dos primeiros países a introduzir a imunização em massa para VHB, nomeadamente na zona de Taiwan. O programa de imunização teve início em Julho de 1984 e, passados 10 anos, a prevalência de AgHBs em Taiwan diminuiu de 9,8% para 1,3%. Também a prevalência de anti-HBc diminuiu de 26% para 4%, sendo que 79% da população tinha desenvolvido anti-HBs <sup>(76)</sup>. Do mesmo modo, nas áreas restantes da China, a prevalência de AgHBs diminuiu de 8,2% para 0,3% num período de 15 anos <sup>(77)</sup>.

Outro exemplo, passou-se na Arábia Saudita, entre 1989-1997, onde a taxa de prevalência diminuiu de 6,7% para 0,3% <sup>(78)</sup>.

Com a introdução da vacinação, também a incidência média anual de CHC diminuiu, como se pode observar através de um estudo efectuado em Taiwan, em crianças, entre os seis e os 14 anos de idade. Entre 1981 e 1986, a incidência de CHC era de 0,70/100.000 crianças; entre 1986 e 1990 era de 0,57/100.000, e entre 1990 e 1994 a incidência tinha atingido a razão de 0,36/100.000 crianças <sup>(79)</sup>.

A medida mais efectiva na prevenção da infecção por VHB é a imunização global das crianças. Se o esquema de vacinação na infância for cumprido, a grande maioria das crianças ficarão protegidas para toda a vida, e não haverá necessidade de serem submetidas a doses de reforço <sup>(3)</sup>.

Até Dezembro de 2006, e segundo as recomendações da OMS, a incorporação da vacina contra a hepatite B, nos programas nacionais de imunização, já tinha sido efectuada em cerca de 164 países. Em 1992, ano em que a assembleia da OMS aprovou a recomendação da vacinação global contra a hepatite B, apenas 31 países contavam com esta vacina nos seus planos de vacinação nacionais <sup>(2,3)</sup>.

Nos últimos anos, a redução significativa do preço desta vacina, nos países em desenvolvimento, tem facilitado a sua introdução em várias áreas endémicas para VHB. A relação custo-efectividade da vacinação em grande escala tem sido efectivamente comprovada, excepto nos países de baixa endemicidade, cujas avaliações económicas têm originado resultados contraditórios, dependendo do tipo de modelos utilizados <sup>(80,3)</sup>.

Nas zonas de elevada endemicidade, nomeadamente em África, a vacinação cobre essencialmente cidades (cerca de 90%), enquanto que as zonas rurais apresentam

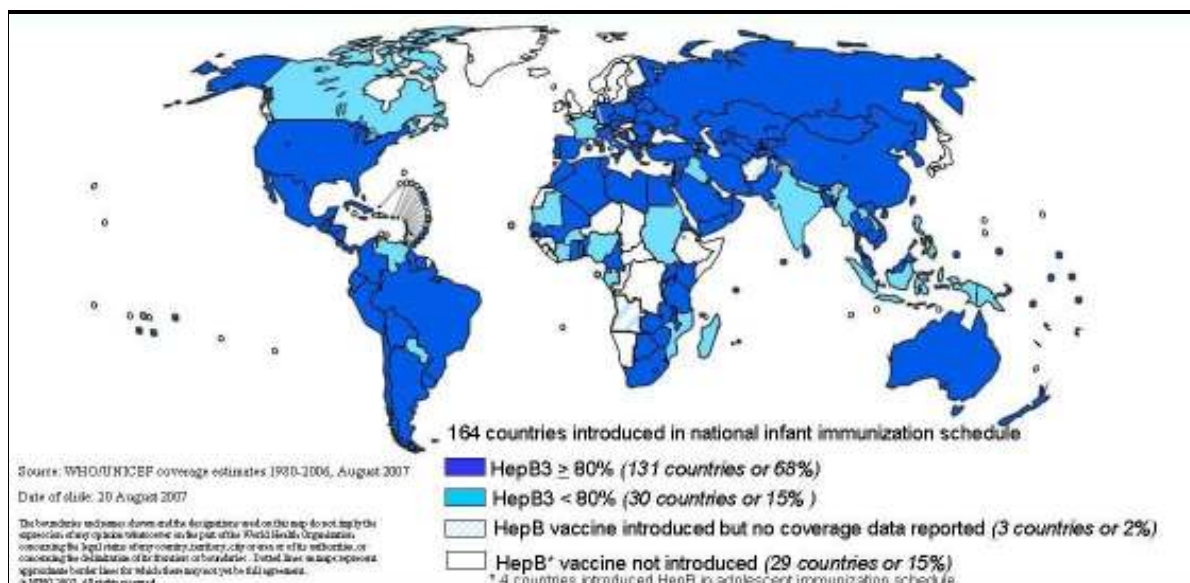
uma cobertura de vacinação muito inferior. As condições existentes para a vacinação, nas zonas rurais Africanas, estão longe de serem ideais. Na prática, existem dois grandes obstáculos à vacinação destas comunidades. O primeiro, diz respeito ao cumprimento das recomendações da OMS relativas à administração da primeira dose à nascença. Tal facto apresenta-se complicado, uma vez que a maior parte dos nascimentos não acontecem em meio hospitalar sendo, por isso, bastante difícil o acesso à dose neonatal recomendada. O segundo obstáculo, está relacionado com o incumprimento dos intervalos de tempo entre doses, uma vez que a maioria das vezes, a distância que separa a população e as clínicas/hospitais é significativa e, muitas vezes, apresentam más condições de acessibilidade <sup>(14)</sup>.

Actualmente, o surgimento de estirpes mutantes, não reconhecidas pela vacina, constitui um entrave à imunização universal. Há cerca de 10 anos, foi identificada uma importante mutação no AgHBs, e desde então, já foi possível detectá-la em vários países, nomeadamente Taiwan, Japão, Tailândia, EUA, Alemanha, entre outros. Tal facto evidencia a importância da vigilância epidemiológica permanente nas áreas já expostas aos planos de vacinação, uma vez que estas mutações foram, menos frequentemente, identificadas em populações não expostas à vacinação <sup>(81,82)</sup>.

Segundo a OMS, no final de 2006, a vacinação das crianças contra a hepatite B, já tinha sido introduzida em 164 países (163 países com cobertura total e a Índia com cobertura parcial) (**Figura 2**).

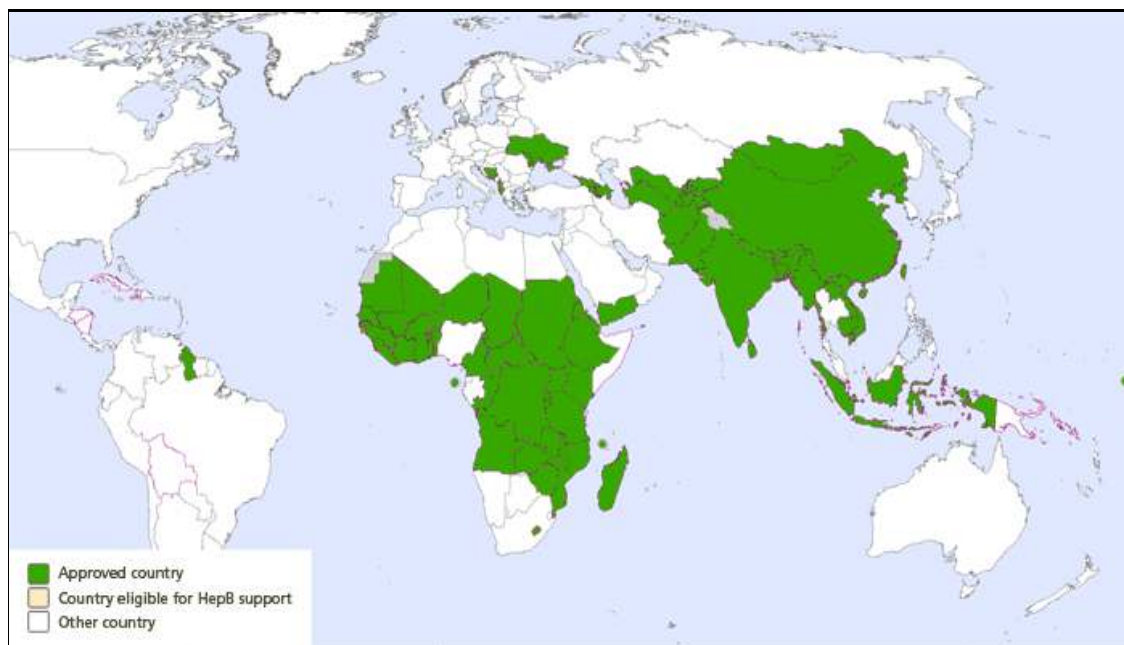
Estima-se que a cobertura global da vacina atinja os 60%, sendo de 89% no continente americano, contrastando com os 28% na região do sudeste asiático e

49% no continente africano. Em 2006, a percentagem de crianças vacinadas com três doses de vacina era de 60% (HepB3), enquanto que em 1992 era de apenas 3% <sup>(83)</sup>.



**Figura 2 – Cobertura da vacinação contra a hepatite B em 2006, segundo a OMS.**  
(Adaptado de [www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/HepB](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/HepB), acedido em 15/10/2008).

Desde a sua criação, no ano 2000, a *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (GAVI) tem promovido, significativamente, o acesso à imunização nos países mais carenciados. Segundo os critérios de financiamento da GAVI, existem, actualmente, 69 países elegíveis para a introdução da vacina contra a hepatite B. Em Novembro de 2007, 67 destes países já tinham recebido a aprovação da GAVI para a implementação desta vacina <sup>(84,85)</sup> **(Figura 3)**.



**Figura 3 – Introdução da vacina contra a hepatite B - países aprovados pela GAVI até 2007.**  
(Adaptado de [www.gavialliance.org/performance/commitments/hepatitis/](http://www.gavialliance.org/performance/commitments/hepatitis/), acedido em 15/10/2008).

### 1.7. Co-infecção por VIH/VHB

Segundo um estudo publicado em 2006, estima-se que 40 milhões de indivíduos estejam infectados por VIH no mundo, e destes, 2-4 milhões estejam cronicamente infectados por VHB <sup>(27,86)</sup>.

#### 1.7.1. Epidemiologia da co-infecção

Na África a sul do Sara, a exposição heterossexual é responsável pela maioria das infecções por VIH. Só esta área, comporta cerca de 65% do total de casos desta infecção no mundo <sup>(22)</sup>. Como referido anteriormente, esta área apresenta ainda uma elevada prevalência de infecção por VHB crónica, devido à transmissão perinatal e horizontal. A infecção por VHB adquirida na infância, apresenta uma tendência de progressão para infecção crónica na população adolescente e adulta, altura também



em que estes grupos populacionais se encontram em risco de adquirir por via sexual a infecção por VIH <sup>(87)</sup>. Apesar de existirem alguns estudos acerca da prevalência de cada um destes vírus na África a sul do Sara, poucos são os que se debruçam sobre a co-infecção por VIH/VHB (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Taxa de co-infecção por VIH/VHB em alguns países africanos.

Taxa de co-infecção por VIH/VHB	Amostra (n)	País	Ano do estudo	Ref.
9,9%	223	Costa do Marfim	1995-1996	88
9,7%	62	Tanzânia	1995	47
4,9%	164	Uganda	2001-2004	89
2,4%	82	Ruanda	2001-2004	89

Nos países desenvolvidos, a prevalência da infecção por VIH é baixa, assim como a prevalência da infecção por VHB crónica, uma vez que a grande maioria das infecções por VHB são adquiridas na idade adulta <sup>(90)</sup>. A transmissão sexual e a utilização de drogas injectáveis, representam as duas principais vias de transmissão de VIH e VHB nos países desenvolvidos. Estudos realizados nos EUA e na Europa Ocidental indicam que, entre os indivíduos infectados por VIH, a infecção por VHB crónica foi encontrada em 6-14% da população em estudo. Estes estudos ainda sugerem que, entre os indivíduos infectados por VIH pertencentes a alguns grupos de risco, a prevalência da infecção por VHB crónica possa ser dez vezes superior à prevalência encontrada entre indivíduos sem infecção por VIH <sup>(91-94)</sup>. Um outro

estudo, realizado na Ásia, revela que a taxa de co-infecção nesta área é de 10,4%<sup>(95)</sup>.

O quadro clínico dos doentes co-infectados, inclui níveis elevados de ADN VHB e de ALT, danos hepáticos e fibrose progressiva. Em estudos efectuados recentemente, não foi possível demonstrar uma incidência mais elevada de CHC nestes doentes, em comparação com indivíduos mono-infectados por VHB<sup>(27)</sup>.

### **1.7.2. Patogénese da co-infecção**

A co-infecção por VIH/VHB modifica a história natural da infecção por VHB, uma vez que VIH aumenta a percentagem de doentes que poderão tornar-se portadores crónicos de AgHBs. Estes indivíduos apresentam ainda, níveis elevados de actividade da ADN polimerase do vírus da hepatite B, níveis baixos de ALT, eliminação mais lenta de AgHBe e níveis baixos de albumina sérica, em comparação com indivíduos mono-infectados por VHB. A eliminação mais lenta de AgHBe, sugere que a co-infecção poderá prolongar o período de infectividade de VHB. A diminuição da resposta imunitária, devido à infecção por VIH, resultará em níveis de replicação de VHB mais elevados, mas com menor intensidade de danos hepáticos, devido à resposta imunitária específica para VHB ser menos eficiente. Os indivíduos co-infectados, apresentam, igualmente, aumento da incidência de reactivação e re-infecção de VHB<sup>(27)</sup>.

O vírus da hepatite B parece ter um impacto mínimo na patogénese de VIH, em oposição à influência de VIH na patogénese de VHB. Estudos *in vitro* vieram demonstrar que a proteína X de VHB, estava implicada no aumento da replicação e transcrição de VIH-1. Contudo, em estudos *in vivo*, os efeitos de VHB na história natural de VIH não foram reproduzidos<sup>(27,94)</sup>.

### **1.7.3. Intervenção farmacológica na co-infecção**

Segundo algumas recomendações, antes de ser decidido se o tratamento farmacológico para a infecção por VHB é, ou não, indicado, é recomendável a determinação de alguns parâmetros, nomeadamente, níveis de ADN VHB e de ALT, doseamento do AgHBe e ainda, se possível, proceder a biópsia hepática <sup>(96)</sup>.

Contudo, dado o prognóstico do vírus da hepatite B nos casos de infecção por VIH, a terapêutica farmacológica deverá ser garantida para todos os doentes co-infectados, que apresentem evidência de replicação activa de VHB <sup>(27)</sup>.

A terapêutica HAART é muito complexa e está em constante transformação.

Contudo, os seus objectivos permanecem constantes:

- Supressão máxima da carga viral por um longo período de tempo;
- Preservação e restabelecimento da função imunológica;
- Melhoria da qualidade de vida;
- Redução da morbilidade e mortalidade associada a VIH <sup>(27)</sup>.

A introdução da terapêutica HAART nos doentes com infecção por VIH, diminuiu, significativamente, a morbilidade e mortalidade associadas às infecções oportunistas, observando-se um maior número de casos de infecção crónica e co-infecção. O aumento da esperança de vida destes indivíduos permite que as doenças hepáticas decorrentes da co-infecção por VIH/VHB se desenvolvam e originem um aumento da mortalidade por doenças hepáticas em doentes co-infectados <sup>(74)</sup>.

Como também é reconhecido, a terapêutica anti-retroviral tem um largo espectro de eventos adversos, entre os quais, a hepatotoxicidade. A elevação das enzimas

hepáticas tem sido descrita na maioria dos grupos farmacológicos anti-retrovirais. Por exemplo, nos análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (INTR), o mecanismo subjacente relaciona-se com toxicidade mitocondrial, enquanto que nos análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (INNTR) implica reacções de hipersensibilidade <sup>(97-101)</sup>.

Assim, existem alguns factores de risco, previamente identificados, para o desenvolvimento de hepatotoxicidade grave nos doentes submetidos à terapêutica HAART:

- Início da terapêutica em doentes *naive*;
- Início recente da toma de nevirapina ou ritonavir em dose elevada;
- Co-infecção por VIH/VHB;
- Co-infecção por VIH/VHC (vírus da hepatite C);
- Níveis basais de ALT elevados;
- Sexo feminino <sup>(97-101)</sup>.

Em zonas de elevada endemicidade para VIH e VHB, como é o caso de África, a terapêutica HAART vai sendo introduzida lentamente, devido aos escassos recursos económicos existentes, prevendo-se um aumento do número de mortes por falência hepática. É, por isso, fundamental obterem-se dados sobre a taxa de co-infecção nesta região, para que os regimes terapêuticos escolhidos possam ser dirigidos eficazmente contra ambos os vírus. Diversos países africanos encontram-se, actualmente, a discutir as recomendações terapêuticas para a infecção por VIH, sendo bastante importante que situações como a co-infecção por VIH/VHB sejam debatidas e incluídas nas mesmas <sup>(102)</sup>.

A escolha de um regime terapêutico adequado para cada uma das infecções, VIH e VHB, a serem administrados simultaneamente, ou de um fármaco que actue sobre ambas as infecções, revela-se uma tarefa bastante complicada, uma vez que se tem de evitar o aparecimento de estirpes resistentes e minimizar o aparecimento de reacções adversas. Com o constante aumento do número de fármacos disponíveis no mercado, verifica-se, diversas vezes, uma disparidade nas recomendações de tratamento publicadas <sup>(102)</sup>.

Assim, é perceptível a necessidade de se efectuarem estudos de prevalência para cada uma das infecções acima mencionadas, e também conhecer a sua taxa de co-infecção, principalmente em áreas de elevada endemicidade, como é o caso da região da África a sul do Sara.

As interacções recíprocas entre as infecções por VIH e por VHB resultam em complicações de gestão da terapêutica nos doentes co-infectados. Por exemplo, a maioria dos indivíduos co-infectados apresentam uma fraca resposta ao IFN- $\alpha$  e, também, uma rápida selecção de estirpes resistentes à lamivudina. Por outro lado, a escolha de um fármaco em monoterapia, como um análogo nucleosido/nucleotido é, muitas vezes, ineficiente. Assim, a gestão das duas infecções deverá ser coordenada de uma forma cuidadosa <sup>(27)</sup>.

Durante muito tempo, a lamivudina era o único fármaco oral com actividade contra os vírus VIH e VHB. Contudo, desde a aprovação do tenofovir e da emtricitabina para o tratamento da infecção por VIH, também a infecção crónica por VHB, em doentes co-infectados, tem beneficiado desta terapêutica farmacológica. Também o PEG-IFN, que pode ser administrado subcutaneamente uma vez por semana, tem-se revelado uma boa alternativa para o tratamento da infecção por VHB <sup>(27)</sup>.

Assim, os fármacos mais frequentemente utilizados nos regimes anti-retrovirais, em doentes co-infectados VIH/VHB, são lamivudina, emtricitabina e tenofovir. Os análogos nucleótidos – adefovir e tenofovir - apresentam uma barreira genética superior no desenvolvimento de resistências, em comparação com os análogos nucleósidos, lamivudina e emtricitabina. E, uma vez que estas duas famílias não partilham mutações de resistência, é possível juntá-las em terapêutica de associação e aplicá-las em doentes *naïve*. Assim, o tratamento preferencial para a infecção por VHB em doentes co-infectados recai sobre tenofovir, em associação com emtricitabina ou lamivudina <sup>(27)</sup>.

#### **1.7.4. Implicações da co-infecção nos programas de imunização**

Como referido anteriormente, a única forma eficaz de prevenir a transmissão de VHB na infância, é através da imunização massiva dos recém-nascidos e crianças. Em África, o aumento significativo da prevalência da infecção por VIH, especialmente em mulheres grávidas, tem representado um enorme desafio aos programas de imunização contra VHB. A primeira razão prende-se com o risco de uma determinada percentagem de mulheres infectadas por VIH, encontrarem-se em fase de replicação activa para VHB, transmitindo, assim, a infecção ao recém-nascido, especialmente se forem AgHBe positivo <sup>(39)</sup>. Por outro lado, foi demonstrado que alguns recém-nascidos infectados por VHB à nascença, nascidos de mães AgHBs e/ou AgHBe positivo, ao ser-lhes administrada a vacina contra o VHB, experimentam falhas na imunização onde, em alguns casos, originam estirpes mutantes à vacina <sup>(82)</sup>.

Sabe-se hoje que, nos países desenvolvidos, os indivíduos imunocomprometidos, como os hemofílicos, transplantados renais, doentes oncológicos, ou doentes infectados por VIH, não respondem satisfatoriamente à vacina contra VHB <sup>(103,104)</sup>.

A resposta serológica à vacina contra este vírus é, geralmente, inferior nas crianças e adultos infectados por VIH, em comparação com indivíduos não infectados. Sabe-se, também, que os indivíduos infectados por VIH que respondem satisfatoriamente ao regime inicial das três doses, experimentam um decréscimo mais rápido do título de anticorpos, em comparação com os indivíduos não infectados <sup>(103)</sup>.

O aumento da dosagem da vacina ou o aumento do número de doses da mesma (três para seis), nos indivíduos infectados por VIH, permite melhorar a capacidade de resposta à vacina. Contudo, a persistência dos anticorpos anti-HBs no organismo revelou-se de pequena duração <sup>(104)</sup>.

#### **1.7.5. VHB oculto**

A infecção por VHB oculta é uma situação clínica bem definida, caracterizada pela ausência de AgHBs, presença de anti-HBc e ADN VHB no soro ou no fígado <sup>(105)</sup>. A infecção por VHB oculta surge quando o indivíduo se encontra entre a fase de portador inactivo e a fase de reactivação, como descrito anteriormente <sup>(74)</sup>. Em termos de sintomatologia, a infecção por VHB oculta apresenta um largo espectro de manifestações clínicas, desde ser assintomática a dar origem a CHC <sup>(106)</sup>.

Este tipo de infecção tem sido estudado, principalmente, nas zonas de baixa endemicidade, como a Europa e os EUA, embora tenham sido efectuados alguns estudos em áreas de endemicidade elevada <sup>(105,106)</sup>.

Nas regiões de endemicidade baixa, estima-se que cerca de 10-20% de todos os indivíduos com marcadores serológicos para o VHB, apresentam apenas o anti-HBc

como padrão serológico. Destes, cerca de 10% revelam-se positivos para o ADN VHB <sup>(107)</sup>. Até agora, não foi possível definir quais os mecanismos que originam a infecção por VHB oculta nem quais as consequências que este tipo de infecção terá em regiões de elevada endemicidade, como a África a sul do Sara

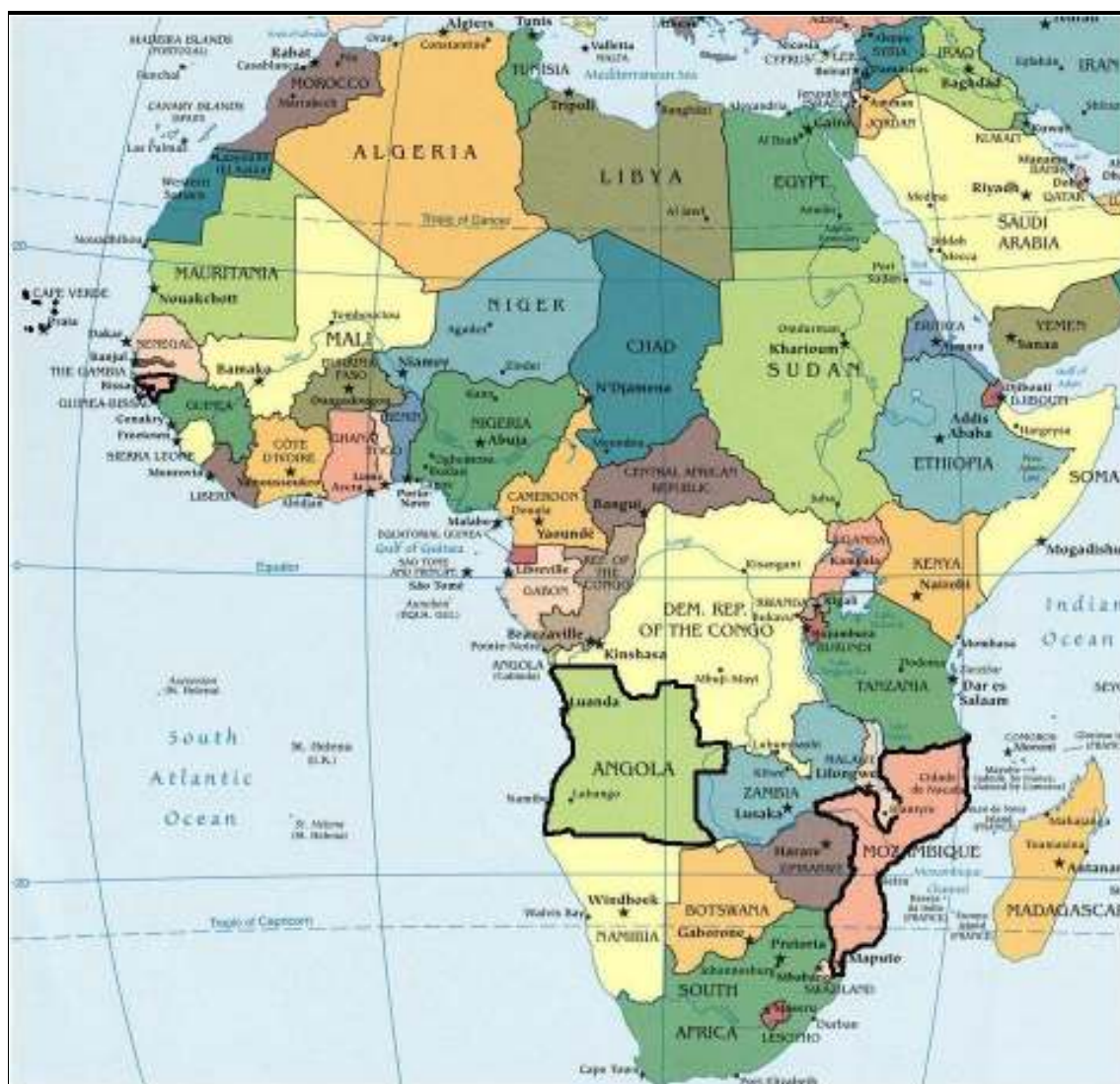
A detecção da infecção por VHB oculta, tem aumentado significativamente em indivíduos infectados por VIH em todo o Mundo, incluindo na África a sul do Sara, com alguns estudos a detectar cerca de 85% de padrão serológico anti-HBc em indivíduos infectados por VIH, e que se revelam igualmente positivos para ADN VHB <sup>(106,107)</sup>.

A identificação laboratorial dos tipos de VHB constitui um importante aspecto na prevenção e controlo global desta infecção. Nas zonas de endemicidade elevada, o aumento da prevalência da infecção por VHB oculta devido à infecção por VIH, poderá ter um impacto negativo na prevenção e controlo da infecção por VHB, e dificultará a compreensão do modo como a epidemiologia de VHB está a ser afectada. Nestas zonas, os métodos de detecção, baseados na técnica de *Polimerase Chain Reaction* (PCR), não estão totalmente disponíveis, o que torna difícil o diagnóstico laboratorial e a gestão terapêutica da infecção por VHB nos doentes co-infectados por VIH/VHB <sup>(105-107)</sup>.

### **1.8. Caracterização demográfica e perfil de imunização dos países em estudo**

Os países que vão ser analisados neste estudo são países Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa (PALOP) que, por razões históricas, apresentam uma relação mais estreita com Portugal. Os países em causa são: Cabo Verde, Angola, Moçambique e Guiné-Bissau (**Figura 4**).





**Figura 4 – Mapa político de África com países em estudo em relevo (Cabo Verde, Guiné-Bissau, Angola e Moçambique)**

(Adaptado de [www.lib.utexas.edu](http://www.lib.utexas.edu), acedido em 07/11/08).

Como referido anteriormente, o esquema de vacinação contra a hepatite B consiste na administração de três doses da vacina.

No que diz respeito à implementação do programa de imunização contra a infecção por VHB, Cabo Verde é o país em análise que apresenta o programa mais antigo, ou seja, desde 2002. No ano em que o programa foi iniciado, apenas 40% da população estava coberta pela vacina, contrastando com os 79% observados no ano

de 2007. Também Moçambique apresenta um programa de imunização desde 2003, com 85% de cobertura. Em 2007, a cobertura da imunização neste país diminuiu para 75%. Em Angola, a implementação da vacinação deu-se no ano de 2007, com uma cobertura de 83% da população a vacinar. No que diz respeito à Guiné-Bissau, o programa de imunização nacional contra a infecção por VHB apenas iniciou-se no ano de 2008, não havendo ainda dados disponíveis acerca da sua cobertura. (www.who.int, acedido em 03/12/09).

Na tabela 4, apresentam-se alguns dados demográficos sobre cada um destes países.

**Tabela 4.** Características demográficas relevantes dos países em análise.

	Cabo Verde	Guiné-Bissau	Angola	Moçambique
População	507 000	1 600 000	15 900 000	19 792 000
Esperança média de vida	70	47	40	45
Mortalidade infantil (até 5 anos)/ 1000 nascimentos	36	203	260	152

Adaptado de www.who.int/whosis/en, acedido em 07/11/08.

## **2. Objectivos**

O estudo da prevalência da infecção por VHB e VIH tem sido realizado um pouco por todo o mundo, com especial incidência no Mundo Ocidental, nomeadamente na Europa e Estados Unidos da América. O mesmo não se verifica em África, onde há escassez de publicação deste tipo de estudos, particularmente nos países PALOP, com os quais Portugal tem mantido uma relação privilegiada, pela partilha de laços históricos do conhecimento comum.

A sistematização da informação proveniente das publicações até agora efectuadas nestes países, será extremamente importante na implementação de medidas de intervenção terapêutica, uma vez que estes países apresentam elevadas taxas de infecção por VIH e por VHB. Também poderão ter um impacto considerável nos planos de vacinação, uma vez que podem fornecer uma quantidade significativa de dados específicos da população em causa, permitindo assim delineá-los de uma forma mais rigorosa e detalhada.

Assim, esta tese tem como objectivo principal, elaborar uma revisão sistemática das taxas de seroprevalência de VIH e VHB, assim como da taxa de co-infecção por VIH/VHB nos países PALOP anteriormente referidos (Angola, Moçambique, Cabo Verde e Guiné-Bissau).

Pretende-se, com este estudo, fornecer informação acerca da seroprevalência das infecções e co-infecção anteriormente mencionadas, para que seja possível avaliar, nos países em causa, a eficácia dos actuais planos de vacinação, a abrangência da

sua cobertura e a necessidade ou não de implementação de novas estratégias de intervenção terapêutica ou novos testes de diagnósticos.

Para além do objectivo principal anteriormente referido, foram identificados alguns objectivos secundários, nomeadamente a identificação de possíveis falhas na prevenção das infecções VIH e VHB e, após o aparecimento da infecção, na falta de adesão à terapêutica patente nos países em análise.

Tendo em conta a realidade sócio-económica dos países PALOP, é importante identificar as metodologias de diagnóstico laboratorial compatíveis com as infra-estruturas disponíveis em cada país, sendo também este um objectivo secundário do estudo.

Após a identificação dos países em estudo que já iniciaram um plano nacional de imunização, constitui, igualmente, um objectivo secundário propor uma melhoria do esquema de vacinação em vigor nestes mesmos países.

Como anteriormente referido, a realidade sócio-económica dos países PALOP é distinta dos países desenvolvidos. Assim, propõe-se identificar uma terapêutica anti-retroviral adequada a esta realidade e que tenha em conta o perfil de resistência aos fármacos anti-retrovirais patente na população.

### **3. Material e métodos**

No âmbito desta tese, foram realizadas duas pesquisas bibliográficas distintas no PubMed. A primeira foi efectuada durante os meses de Setembro e Outubro de 2008, cujo principal objectivo era contextualizar a infecção por VHB e por VIH e,

também, a co-infecção por VIH/VHB, nos países desenvolvidos, como a Europa e os EUA, assim como nos países em desenvolvimento, como a região Asiática e a África a sul do Sara. As palavras-chave utilizadas para esta pesquisa foram: HBV infection, HIV infection, Perinatal transmission, HIV/HBV co-infection and Sub-Saharan Africa. Nesta pesquisa, foram unicamente escolhidos artigos originais e não se definiu um limite temporal de inclusão de artigos na tese. Os artigos que foram escolhidos apresentavam-se todos escritos em língua inglesa. Esta pesquisa visava fornecer uma introdução teórica que permitisse justificar o trabalho experimental que se propunha concretizar.

Porém, o trabalho experimental não foi passível de concretizar-se, por dificuldades de obtenção e transporte de amostras, pelo que se determinou realizar uma análise sistemática do mesmo tema.

A segunda pesquisa bibliográfica foi realizada durante o mês de Agosto de 2009. As palavras-chave utilizadas foram: HBV infection, HIV infection, HIV/HBV co-infection, PALOP, Angola, Mozambique, Cape Verde and Guinea-Bissau. Nesta pesquisa foram incluídos todos os artigos publicados a partir do ano de 1993, tendo sido escolhidos artigos originais e artigos de revisão, que se apresentavam todos escritos em língua inglesa. Esta pesquisa revelou-se difícil, dada a escassez de publicações científicas nos países em estudo. O objectivo desta pesquisa seria identificar alguns artigos que tivessem sido publicados com base numa mesma população, como por exemplo em mulheres grávidas ou militares. Contudo, este objectivo, revelou-se impossível de concretizar, uma vez que havia pouca publicação científica em ambas as opções. Desta forma, decidiu-se incluir na tese diferentes tipos populacionais.

Os critérios de exclusão utilizados nesta pesquisa bibliográfica foram os artigos com um limite temporal inferior ao ano de 1993 e artigos escritos numa outra língua que não a inglesa.

## **4. Resultados**

### **4.1. Seroprevalência da infecção por VIH e infecção por VHB**

Da pesquisa bibliográfica efectuada, raros foram os artigos encontrados sobre a seroprevalência da infecção por VHB nos países PALOP. Porém, foi mais facilmente encontrada informação acerca da prevalência da infecção por VIH.

#### **4.1.1. Infecção por VIH em Moçambique**

Num estudo efectuado em 1993, na população adulta de Moçambique, estimava-se que a seroprevalência de infecção por VIH-1, em mulheres grávidas, era de 1,17% e de infecção por VIH-2 era de 2,07%. Para este estudo, foram recolhidas duas amostras temporais distintas: a primeira entre 1982/1983 (n=432) e a segunda em 1988 (n=500). Este estudo pretendia obter mais detalhes acerca do tempo de introdução da epidemia de VIH em Moçambique, e qual o tipo de progressão que esta apresentava na população adulta <sup>(109)</sup>. Num outro estudo, realizado no ano 2000, a seroprevalência da infecção por VIH, também em mulheres grávidas, revelou ser quatro vezes superior ao reportado sete anos antes, em 1993, ou seja, estimava-se que a prevalência da infecção por VIH-1 fosse de 4,5% <sup>(110)</sup>.

#### **4.1.2. Infecção por VIH na Guiné-Bissau**

Num estudo, efectuado em mulheres grávidas na Guiné-Bissau (n= 20442), entre 1987-2004, verificou-se um aumento significativo da prevalência da infecção por VIH-1, e concomitantemente, um declínio significativo da prevalência da infecção por VIH-2. No ano de 1997, a prevalência da infecção por VIH-1 era 2,5%, tendo este valor duplicado em 1999, passando para 5,2%. A prevalência de infecção por VIH-2, no ano de 1987, era de 8,3% e, em 1997, era de 5,1%, enquanto que no ano 1999 aumentou de uma forma muito ligeira, rondando os 5,4% <sup>(111)</sup>. Num outro estudo, realizado entre 1990-2007, numa população de polícias (n=4.592), em que 12,9% da população era do sexo feminino, a prevalência das infecções por VIH-1 e por VIH-2 era, respectivamente, 3,6% e 7,9%. A prevalência de VIH-1 neste estudo, efectuado numa população de polícias na Guiné-Bissau, revelou ser 50-100% superior ao encontrado noutras amostras populacionais, nomeadamente, em mulheres grávidas ou, em *coortes* populacionais, seguidas na capital do país, Bissau.

Por comparação, numa *coorte* de polícias seguida em Dar es Salaam, Tanzânia, a prevalência de infecção por VIH-1, encontrada nesta amostra populacional, revelou valores similares aos encontrados na Guiné-Bissau <sup>(112)</sup>. Será também significativo realçar, que não se encontraram diferenças na prevalência de infecção por VIH-2 na cidade e em território rural <sup>(113)</sup>.

#### **4.1.3. Infecção por VIH em Cabo Verde**

Em Setembro de 2006, foram recolhidas 296 amostras na Ilha de Santiago, Cabo Verde, cujo objectivo principal do estudo era determinar a seroprevalência de VIH e

de VHB numa população de mulheres grávidas ou mulheres que tivessem tido um parto há menos de seis meses. Desta amostra, foi possível determinar a prevalência da infecção por VIH (2,4%) bem como da infecção por VHB (4,4%). A maioria destas mulheres situava-se no grupo etário entre os 20 e os 30 anos de idade, mas quase um quinto do total das mulheres apresentava idades inferiores a 20 anos <sup>(114)</sup>.

#### **4.1.4. Infecção por VIH em Angola**

Segundo a UNAIDS, no ano de 2005, a prevalência da infecção por VIH em Angola na população adulta era 2,5%. Entre 2004 e 2005, a prevalência desta infecção na população de mulheres grávidas do país tem-se mantido constante (2,4-2,5%). Segundo a OMS, nos grupos de risco, nomeadamente os grupos de prostituição, a prevalência da infecção por VIH é de, aproximadamente, 33% <sup>(115)</sup>.

#### **4.2. Seroprevalência da co-infecção por VIH/VHB**

Se a informação acerca da prevalência da infecção por VHB e infecção por VIH na África a sul do Sara é escassa, ainda se torna mais difícil encontrar dados sobre a co-infecção por VIH/VHB na mesma região.

Nos países desenvolvidos, a prevalência da co-infecção por VIH/VHB situa-se entre 6-11% <sup>(116)</sup>. Sabe-se também que VHB apresenta uma interacção única com VIH, e que o impacto que este assume na mortalidade global e progressão para o último estadio da infecção, a fase de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), não é ainda inteiramente conhecido.

Em alguns estudos publicados, relativos à co-infecção por VIH/VHB, os resultados pareciam indicar que a co-infecção aumentava a infectividade e a taxa de



reactivação de VHB, aumentando também o risco de cirrose <sup>(117)</sup>. Contudo, o impacto de VHB na história natural da infecção por VIH continuava por esclarecer. Alguma investigação epidemiológica, efectuada nesta área, demonstrava uma progressão, mais rápida, para o estadio de SIDA e uma redução, da taxa de sobrevivência, nos doentes co-infectados. Por outro lado, foram publicados diversos estudos que não encontraram, na infecção por VHB, um efeito catalisador no aparecimento da condição definidora de SIDA ou na mortalidade global <sup>(117)</sup>.

Numa meta-análise efectuada em 2009, a primeira a ser realizada com o objectivo de observar o efeito da co-infecção por VIH/VHB na mortalidade global, verificou-se que existe um risco acrescido de todas as causas de mortalidade atribuídas à co-infecção em questão. Contudo, neste estudo, efectuado em 12.382 doentes, não se observou um risco acrescido de progressão para SIDA ou um decréscimo da eficácia da terapêutica HAART nos doentes co-infectados por VHB <sup>(116)</sup>.

Tendo em conta a pesquisa bibliográfica efectuada, a seroprevalência da co-infecção por VIH/VHB nos países PALOP apenas foi estudada em Cabo-Verde <sup>(114)</sup>. Dos 296 soros recolhidos para este estudo, nenhum caso de co-infecção foi detectado <sup>(114)</sup> **(Tabela 5)**.

**Tabela 5.** Seroprevalência da infecção por VHB, VIH e co-infecção por VIH/VHB em Cabo Verde, no ano de 2006.

Adaptado de: Elias M. Infecção pelo vírus da Hepatite B e pelo vírus da imunodeficiência humana, em mulheres grávidas na Cidade da Praia, Ilha de Santiago, Cabo Verde. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina de Lisboa 2008.

	Soros positivos (n)	Soros positivos (%)	Intervalo de confiança 95%
AgHBs	13	4,4%	4,4% (2,1%-6,7%)
Anti-VIH-1/2	7	4,7%	2,4% (0,7%-4,1%)
Co-infecção por VIH/VHB	0	-	-

#### 4.3. Prevenção da infecção por VIH e infecção por VHB

No ano de 2005, foi realizado um estudo numa amostra de soldados angolanos, que pretendia desenvolver um programa de prevenção da infecção por VIH, através da redução do risco de contágio por VIH (mudança comportamental) e um aumento da motivação e sensibilização da população em estudo. Foram escolhidas aleatoriamente 12 bases militares, comportando uma amostra populacional de 568 soldados. Esta amostra foi subdividida em dois grupos: o primeiro constituído pelos participantes no programa de prevenção de VIH, o segundo constituído por um grupo controlo. O primeiro grupo esteve sujeito a sessões de esclarecimento sobre a prevenção da infecção durante 4,5 dias. Após estas sessões, todos os participantes foram avaliados no início do estudo, após 3 meses e, finalmente, após 6 meses.

Os participantes do primeiro grupo reportaram uma maior utilização do preservativo, um menor número de relações sexuais desprotegidas aos três meses, e uma diminuição do número de parceiros em ambos os *follow-up* efectuados. Reportaram, ainda, um maior conhecimento da infecção por VIH e um aumento da sensibilização da prevenção da infecção aos três e aos seis meses <sup>(118)</sup>.

O papel da prevenção das infecções VIH e VHB terá de assumir uma expressão mais significativa no futuro, sobretudo nas populações provenientes dos países em desenvolvimento, que têm menor acesso a este tipo de informação e que, quando a têm, geralmente, é mais tarde do que a população dos países desenvolvidos.

Num artigo recentemente publicado, relativo aos desafios na prevenção das infecções sexualmente transmissíveis (IST) em países PALOP, é de realçar a influência da cultura local e dos factores sócio-demográficos, tais como o género, sexualidade, raça, religião, entre outros factores, na aquisição das ISTs <sup>(119)</sup>. Neste artigo, é ainda focada a posição particularmente vulnerável que a mulher apresenta na estrutura sociológica africana, e que determina, não só a forma da população agir com o aparecimento das epidemias, como também influencia a política governamental na prevenção e tratamento das ISTs nestes países.

É, ainda, sugerido, que foram cometidos erros importantes na prevenção das ISTs, caracterizados essencialmente pela importação de programas de prevenção que posteriormente falharam no terreno, por não terem tido em conta as características únicas de cada região, bem como os seus modelos de desenvolvimento e os seus hábitos culturais <sup>(119)</sup>.

De igual modo, um outro estudo publicado no Médio Oriente, reforça a influência que a religião, nomeadamente a Islâmica, pode assumir no contexto actual da pandemia

por VIH. Os autores referem o papel que o Islão assume na transmissão cultural de valores, normas e políticas governamentais para a população em geral, sendo possível constatar essa influência nos países do Norte de África, maioritariamente muçulmanos. É de salientar a clara distinção que fazem entre os países do Norte de África e África a sul do Sara, nos hábitos culturais e religiosos distintos que apresentam, e que se repercutem, segundo os autores, em taxas de seroprevalência por VIH muito diferentes <sup>(120)</sup>.

Também é interessante referir a interligação que os mesmos autores fazem com o passado colonial de cada país e as taxas de prevalência por VIH, afirmando que os paradigmas de desenvolvimento destes países colonizados, juntamente com a entrada de empresas e agências internacionais, e de populações com hábitos culturais muito diferentes, provocaram mudanças radicais de hábitos de vida. A maior parte destas empresas dedicava-se à exportação mineral e outro tipo de materiais, precisando de muita mão-de-obra, especialmente, proveniente das zonas rurais. Este fenómeno terá conduzido a uma fluxo migratório significativo, alterando de forma indelével a vida patriarcal destas mesmas populações, conduzindo a outros hábitos de vida com comportamentos de risco associados, provocando um aumento da prevalência das IST <sup>(120)</sup>.

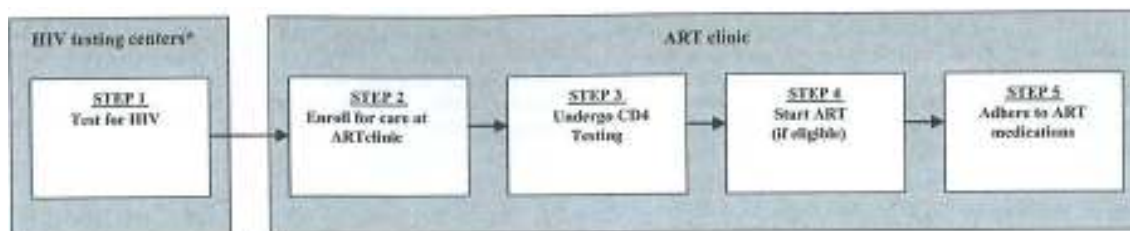
Um outro estudo realizado na Guiné-Bissau, durante o ano de 2003, também refere o papel determinante dos fenómenos migratórios na disseminação da infecção por VIH. Este estudo demonstrou que a prevalência desta infecção não varia entre zona rural e zona urbana neste país. Os autores reforçam a ideia de que deverá existir um maior esforço de prevenção nos grupos populacionais que migram de zonas rurais para urbanas <sup>(121)</sup>.

#### **4.4. Adesão à terapêutica antiretroviral**

Durante os últimos anos, o acesso à terapêutica HAART teve um crescimento exponencial nos países em desenvolvimento, cujas taxas de infecção por VIH são elevadas. Entre Dezembro de 2003 e Dezembro de 2007, o número de indivíduos sujeitos à terapêutica HAART nos países com um nível sócio-económico baixo ou médio, aumentou de 400.000 para praticamente 3 milhões <sup>(122)</sup>, verificando-se um crescimento 20 vezes superior na região da África a sul do Sara.

Tendo em conta esta contextualização, durante os anos de 2004-2005, efectuou-se um estudo em Moçambique, que pretendia examinar, de forma sistemática, o fluxo de doentes que se submetiam ao teste de VIH e consequente tratamento. Este estudo pretendia identificar os erros que contribuíam para uma taxa reduzida de utilização do serviço em questão e perda de *follow-up*. Este estudo foi realizado em duas unidades de saúde da zona central de Moçambique. Os autores pretendiam que, os resultados deste estudo, pudessem ser utilizados na melhoria da efectividade do programa de intervenção e que, também, pudessem ser aplicados noutras zonas/países com os mesmos tipos de limitações que Moçambique apresentava.

Foram identificados cinco passos pelos quais os doentes com infecção por VIH teriam de passar: (1) Teste de VIH, (2) Inscrição numa clínica para receber terapêutica HAART, (3) Contagem de linfócitos T *cluster of differentiation 4* (CD4+), (4) Início da terapêutica, em caso de elegibilidade e (5) adesão à terapêutica HAART (Figura 4).



- “HIV testing centers” inclui Centros voluntários de teste e aconselhamento, Centros de prevenção da transmissão VIH mãe-filho e Centros de Juventude de aconselhamento.

**Figura 4 – Os cinco passos representativos do tratamento para a infecção por VIH na zona central de Moçambique, 2009.**

(Adaptado de Micek M.A, Gimbel-Sherr K, Baptista A.J, Matediana E, Montoya P, Pfeiffer J, Melo A, Gimbel-Sherr S, Johnson W, Gloyd S. Loss to Follow-up of Adults in Public HIV Care Systems in Central Mozambique: Identifying Obstacles to Treatment. *Journal Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2009; 3:397-405.

Durante os 12 meses de seguimento, cerca de 23.430 adultos fizeram o teste de VIH, tendo tido 7.005 indivíduos um resultado positivo (29,9%). Destes, apenas 3.956 doentes (56,5%) se inscreveram num período igual ou inferior a 30 dias numa clínica onde pudessem receber uma terapêutica HAART. A contagem de linfócitos TCD4+ foi efectuada a 77,1% dos indivíduos que ingressaram na clínica. Dos 1.506 doentes elegíveis para a terapêutica HAART, apenas 471 a iniciaram, num período igual ou inferior a 90 dias (31,3%). Dos 382 doentes que já contavam com um período de *follow-up* igual ou superior a 180 dias, 317 doentes (83,0%) apresentavam taxas de adesão à terapêutica iguais ou superiores a 90% <sup>(122)</sup>.

Foi recentemente publicado um artigo que pretendia avaliar a efectividade de um modelo holístico no tratamento de indivíduos infectados com SIDA em África. O estudo decorreu em Moçambique, no seguimento do programa DREAM (*Drug Resource Enhancement against AIDS*), que foi posto em prática pela Comunidade

de Santo Egídio e que pretendia tratar indivíduos infectados por VIH. Este programa disponibiliza terapêutica anti-retroviral, testes laboratoriais (incluindo determinação de carga viral), apoio ao domicílio e suporte nutricional aos doentes. Para este estudo, foram seguidos 531 doentes, por um período de 12 meses. A adesão à terapêutica foi avaliada pelo método de *pill-counting*. Mais de 90% dos doentes sabiam qual o modo de transmissão da infecção e apresentavam um bom conhecimento acerca da patologia em si. Constatou-se, igualmente, diminuição dos comportamentos de risco sexuais e uma adesão elevada à terapêutica HAART (69,5% do total de doentes, apresentavam um *pill counting* superior a 95%) <sup>(123)</sup>.

Um aspecto que não pode ser deixado de levar em conta na adesão à terapêutica é a tendência para a sua sobreestimativa. Mesmo quando existe uma boa adesão à terapêutica, determinada a partir de diversas metodologias como o *pill-counting* ou o auto-reporte, metodologias muito utilizadas nos países em desenvolvimento, foi demonstrado que estes resultados se correlacionam pouco com a adesão real à terapêutica e que existe uma tendência para a sua sobreestimativa <sup>(124)</sup>.

Para tentar colmatar estas limitações, recorre-se, na maioria das vezes, aos exames laboratoriais. O exame laboratorial mais preciso na detecção de problemas de adesão à terapêutica e falha precoce no tratamento é a monitorização da carga viral, que mede a concentração de ARN VIH no plasma. Nos países desenvolvidos, os indivíduos infectados que estejam a fazer terapêutica HAART, são frequentemente submetidos à determinação da carga viral e contagem dos linfócitos TCD4+. Em Moçambique, assim como na maioria dos países em desenvolvimento, a monitorização da carga viral não é, ainda, uma prática de rotina, uma vez que pressupõe a existência de instalações adequadas e algum equipamento sofisticado.

O que se verifica na prática clínica destes países, é que a monitorização dos doentes assenta, essencialmente, na avaliação clínica do doente e, quando possível, na monitorização dos níveis linfócitos TCD4+ <sup>(124)</sup>.

#### **4.5. Metodologias de diagnóstico laboratorial**

Em África, as amostras para análise laboratorial podem ser, essencialmente, soro ou *Dried Blood Spots* (DBS). Geralmente, quando as amostras são colhidas sob a forma de soro, são analisadas no próprio país da recolha laboratorial, uma vez que as condições de armazenamento deste tipo de amostras são mais complexas <sup>(112)</sup>. Quando a análise laboratorial é realizada num outro país, a colheita é, muitas vezes, realizada sob a forma de DBS <sup>(124, 125)</sup>, uma vez que este método de colheita permite um transporte mais simplificado das amostras sanguíneas sendo também de relativa fácil execução no terreno. Em condições ideais de realização de estudo, poderá também verificar-se a análise de soros em países distantes do local de colheita, apesar desta situação ser mais rara de acontecer <sup>(109)</sup>.

Os estudos realizados com DBS revelaram que é possível monitorizar a resposta ao tratamento anti-retroviral em regiões com recursos limitados, como é o caso de Angola. Contudo, é necessário controlar de forma adequada a temperatura das amostras, bem como a humidade de armazenamento das mesmas, uma vez que estas duas características se revelaram muito importantes na estabilidade do ARN viral <sup>(125)</sup>. Deste modo, é recomendada a utilização de sacos dessecantes durante o armazenamento dos DBS. Esta medida irá fazer com que os fragmentos longos de ADN/ARN estejam menos propensos à degradação e, portanto, a quantificação da carga viral será menos afectada <sup>(125)</sup>.



Após a obtenção da amostra, o procedimento pode variar de acordo com o objectivo do estudo. Quando o objectivo consiste em apenas identificar uma possível infecção por VIH, recorre-se geralmente a um teste imunoenzimático denominado *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA), cujos resultados positivos são posteriormente confirmados em análise *Western-Blot* <sup>(109-112)</sup>. Quando se pretende quantificar a carga viral procede-se a uma amplificação por PCR-ARN <sup>(124)</sup>. Esta análise poderá posteriormente dar origem à sequenciação genética, para por exemplo, estudar mutações dos sub-tipos virais aos fármacos direccionados à infecção por VIH <sup>(125)</sup>.

#### **4.6. Plano nacional de vacinação**

Dos países PALOP em estudo, todos apresentam um plano nacional de vacinação em curso, sendo o mais antigo o de Cabo-Verde, iniciado em 2002.

As estratégias de imunização para VHB, nas diferentes regiões do mundo, diferem necessariamente, de acordo com o grau de endemicidade que apresentam. Nas áreas de elevada endemicidade, a prevenção da transmissão perinatal ou da transmissão durante a infância é da maior importância, enfatizando-se a importância da imunização universal nas crianças, desde a altura do nascimento.

Antes de iniciar a implementação de qualquer plano de vacinação, os profissionais de saúde deverão considerar a informação científica existente e interpretá-la correctamente. Esta informação pode ser fornecida através de estudos serológicos realizados no próprio país ou em países vizinhos com populações similares. Como anteriormente referido, os países situados na África a sul do Sara apresentam um nível de endemicidade elevado para a infecção por VHB, fazendo todo o sentido que estes países integrem a vacina para VHB no seu plano de imunização. Não será

sensato efectuar estudos serológicos adicionais com o objectivo de avaliar a eventual necessidade de implementação desta medida. A escassez de estudos serológicos em determinados países, não poderá servir como justificação para a não implementação de um plano de imunização <sup>(126)</sup>.

Quando se desenha um plano de imunização, existem determinados aspectos que deverão ser levados em conta. Uma das questões iniciais que deverá ser avaliada é a escolha entre vacinas monovalentes e vacinas combinadas:

- *Custo.* O custo das vacinas combinadas poderá ser mais elevado do que algumas vacinas monovalentes. Contudo, outros custos relacionados com a implementação do programa poderão ser mais reduzidos com as vacinas combinadas (por exemplo, recursos humanos, equipamento de produção das vacinas, condições de armazenamento, entre outros).
- *Número de injeções.* A utilização de vacinas em associação diminui o número de injeções necessárias numa única visita, para além de diminuir também o número de agulhas e seringas necessárias.
- *Impacto nos profissionais de saúde.* A introdução de vacinas combinadas requer menos tempo para a vacinação por criança e simplifica o registo de vacinação.
- *Flexibilidade na adição ao programa de imunização existente.* A utilização de vacinas monovalentes permite uma maior flexibilização na introdução da vacina para VHB nos programas de imunização. Tal verifica-se porque a vacina monovalente pode ser administrada em qualquer idade, enquanto que as vacinas combinadas como a vacina Difteria-Tétano-Pertussis (DTP) têm de ser administradas de acordo com o calendário DTP e não podem ser

utilizadas aquando do nascimento, ao invés da vacina monovalente para VHB.

Sabe-se, actualmente, que quando se inicia a imunização para este vírus, a principal prioridade é atingir níveis de adesão elevados entre as crianças que iniciam a imunização à nascença ou com a primeira dose da vacina DTP. Geralmente, é mais exequível introduzir a vacina para VHB quando as crianças ainda não completaram a série de vacinas DTP. As crianças que iniciaram, mas não completaram esta série, e que iniciam a vacinação para VHB podem não ficar totalmente protegidas contra o vírus VHB. Para além deste facto, também poderá ser logisticamente complicado completar a série de vacinas para VHB nestas crianças, uma vez que deverão ser necessárias visitas adicionais.

Fundamentalmente, existem dois tipos de estratégias que podem ser utilizadas na administração da vacina para VHB nos recém-nascidos: ou a imunização é realizada nos centros de saúde ou é realizada no domicílio, sendo a segunda opção aquela que se verifica com maior frequência nos países em estudo.

Quando o parto ocorre num hospital ou num centro de saúde, não deverá ser desperdiçada a oportunidade de administrar a primeira dose de vacina para VHB. A imunização poderá ser realizada numa hora fixa do dia, de modo a cobrir todos os recém-nascidos que tenham nascido nas 24 horas anteriores.

Quando o parto ocorre no domicílio, medidas adicionais deverão ser tidas em conta no plano de imunização. A vacina para VHB poderá ser administrada em clínicas de imunização ou durante visitas ao domicílio, o mais próximas possível da hora do nascimento. Os pré-requisitos para a administração da vacina para VHB ao domicílio incluirão:

- Profissionais de saúde motivados;
- Comunidades receptivas a esta iniciativa;
- Notificação atempada dos nascimentos;
- Transporte adequado;
- Cuidado no armazenamento das vacinas;
- Disponibilidade de doses únicas de vacina para VHB;
- Segurança no modo de administração da vacina.

Quando se planeia a introdução da vacina para VHB no plano de imunização, os custos relacionados com a sua administração deverão ser estimados e incluídos no orçamento anual do programa de imunização. Dentro dos custos adicionais poderão incluir-se os relacionados com a aquisição de equipamentos de armazenamento e campanhas de informação direccionadas para o público em geral.

Em modo de conclusão, poderá afirmar-se que a introdução da vacina para VHB deverá ser utilizada como uma oportunidade de reforçar os serviços de imunização existentes. Quando a vacina para VHB for introduzida, deverão ser planeadas atempadamente correcções nos serviços de imunização. Deverão ainda ser criados indicadores mensuráveis que permitam monitorizar o desenvolvimento e o reforço destes mesmos serviços. Alguns destes indicadores poderão incluir a gestão do *stock* de vacinas, a diminuição do desperdício de vacinas ou a segurança no modo de administração <sup>(126)</sup>.

#### **4.7. Terapêutica antiretroviral a implementar**

A monitorização da infecção crónica por VHB levanta problemas específicos na presença da co-infecção por VIH/VHB, uma vez que as opções terapêuticas têm, necessariamente, de considerar ambas as infecções. Presentemente, existem quatro fármacos aprovados para o tratamento da infecção crónica por VHB: IFN- $\alpha$ , lamivudina, adefovir e entecavir. A actividade antiviral combinada do tenofovir e da emtricitabina aumenta a capacidade terapêutica contra VHB na co-infecção por VIH/VHB. Os análogos nucleótidos, como tenofovir e adefovir, apresentam a vantagem de conferir uma maior barreira genética ao desenvolvimento de resistências, em comparação com os análogos nucleósidos, como a lamivudina e a emtricitabina. Será importante referir que estas duas classes de fármacos não dão origem ao mesmo tipo de mutações, permitindo a introdução desta terapêutica farmacológica em doentes *naïve* e a possibilidade de efectuar terapêutica de combinação neste tipo de doentes.

Apesar da resposta ao interferão  $\alpha$  ser mais fraca nos doentes co-infectados VIH/VHB em comparação com os doentes VIH negativos, especialmente na infecção AgHBe negativo, a recente introdução das formas peguiladas mais potentes, veio melhorar as perspectivas futuras deste fármaco.

Um estudo realizado em 2002, veio demonstrar que, em Maputo, a epidemia por VIH-1 está a evoluir muito rapidamente em termos de complexidade genética. Em 5,9% dos doentes analisados, foram detectadas mutações virais com INTRs e INNTRs utilizados, sendo a estirpe circulante mais prevalente a pertencente ao Grupo M, sub-tipo C (80,8%). Será fundamental continuar a monitorizar a resistência

aos fármacos nas populações tratadas e não tratadas, de modo a prevenir a transmissão das variantes mutantes aos fármacos anti-retrovirais <sup>(127)</sup>.

Um outro estudo, realizado em Angola no ano de 2001, veio demonstrar a grande diversidade genética do grupo M, sub-tipo A, para o VIH-1, realçando a importância cada vez maior do diagnóstico laboratorial, tratamento e prevenção da infecção por VIH-1 naquele país <sup>(128)</sup>.

Na Guiné-Bissau, num estudo realizado em 1997, foi possível igualmente constatar que existe uma predominância de estirpes circulantes do grupo M, sub-tipo A, para VIH-1 e VIH-2 <sup>(129)</sup>.

## **5. Discussão**

Em 1993, os resultados obtidos no estudo efectuado em Moçambique, indicam a hipótese da introdução recente de VIH-1 e VIH-2 na cidade de Maputo, e uma progressão lenta da infecção entre o sexo feminino <sup>(109)</sup>. No ano considerado, o padrão de disseminação parecia ser diferente do encontrado em alguns países vizinhos, onde a prevalência de VIH aumentou exponencialmente. Além disso, estes resultados forneceram informação adicional sobre a existência da infecção por VIH-2 em Moçambique, o que ainda não havia sido reportado nos países vizinhos.

No ano 2000, a seroprevalência da infecção por VIH-1 em Moçambique aumentou para 4,5%. Possivelmente, o isolamento de Moçambique durante os anos de guerra civil, entre 1976 e 1992, limitaram a disseminação da epidemia <sup>(110)</sup>. A partir do momento em que a guerra civil terminou e com a consequente abertura das fronteiras, verificou-se um aumento acentuado da prevalência de VIH devido à imigração dos refugiados e ao aumento da prostituição.

Na *coorte* de polícias seguida na Guiné-Bissau entre 1990 e 2007, foi avaliada a seroprevalência de VIH-1 e VIH-2 antes, durante e após a guerra civil, que ocorreu no país, entre 1998 e 1999. Quer a incidência quer a prevalência de VIH-1 descreveram um padrão similar durante as épocas anteriormente referidas. Logo após a guerra civil, observou-se um pico de incidência de VIH, seguido de um declínio, o que indica que a taxa de prevalência pode ser um instrumento na monitorização de VIH em zonas em conflito <sup>(112)</sup>. A incidência de VIH-2 aumentou, ligeiramente, durante e no final do conflito, mas diminuiu, novamente, no período subsequente. Neste caso, o que se verificou foi que a guerra civil pareceu ter

induzido um aumento temporário da transmissão de VIH-1, seguido de uma estabilização da incidência e prevalência de VIH-1. Nesta *coorte*, a mobilidade pareceu constituir um importante factor de risco para a transmissão da infecção por VIH, provocada, em grande medida, pela guerra civil que o país estava a atravessar. A redução de mobilidade durante um conflito armado, como pareceu ser o caso de Moçambique durante a guerra civil, pareceu constituir o factor mais importante para uma taxa de prevalência baixa da mesma infecção.

Uma das causas para a estabilização das taxas de incidência e de prevalência da infecção por VIH-1, na Guiné-Bissau, após o final da guerra, poderá estar relacionada com o aprofundamento do conhecimento das populações relativamente à infecção por VIH. Desde a implementação da terapêutica HAART neste país, em Julho de 2005, que o teste de diagnóstico para infecção por VIH tem sido cada vez mais utilizado.

O aumento da prevalência da infecção por VIH-1, na *coorte* de mulheres grávidas na Guiné-Bissau, poderá também ser consequência dos efeitos da guerra civil que o país enfrentou, nomeadamente, com a mudança dos comportamentos sexuais. O aumento da transmissão de VIH tem sido, diversas vezes, relacionado com situações de conflito como as referidas anteriormente, mas existem outros factores que contribuem para este aumento, nomeadamente, o aumento da prostituição, abuso sexual ou relações sexuais transitórias <sup>(111)</sup>. Existem alguns grupos populacionais, como as tropas militares, que apresentam uma prevalência de VIH mais elevada do que a população em geral. A mesma situação já foi reportada em algumas publicações para as forças de manutenção de paz.



A diminuição da prevalência VIH-2 observada na *coorte* de mulheres grávidas na Guiné-Bissau foi bastante acentuada entre os anos de 1987 e 2004 (8,3% vs. 2,5%). As razões para a prevalência elevada de VIH-2, no final da década de 80, neste país não são ainda muito claras contudo, poderão ser uma consequência da guerra pela independência que o país sofreu durante 1963-1974. Têm sido sugeridos múltiplos mecanismos para a transmissão do vírus, nomeadamente procedimentos cirúrgicos não esterilizados, transfusões sanguíneas, transmissão sexual, entre outros. Durante as décadas de 60 e 70, nenhum dos países vizinhos teve um período similar de conflito armado e, na sua grande maioria, apresentavam valores de prevalência VIH-2 reduzidos. Mais tarde, verificou-se na Guiné-Bissau um decréscimo da prevalência de VIH-2, seguida de uma fase de *steady-state*, com valores de prevalência similares aos encontrados em países vizinhos, Gâmbia e Senegal. Existe pouca informação que suporte a hipótese da diminuição da prevalência da infecção por VIH-2 estar relacionada com a alteração de comportamentos sexuais, o que entraria também em contradição com o aumento da prevalência VIH-1 no país. Existe, porém, uma explicação alternativa baseada no modelo matemático de Anderson, que postula que em países onde ambas as infecções co-existem, VIH-1 compete com VIH-2 e que, a longo prazo, consegue impor-se devido à sua elevada taxa de replicação.

O facto da primeira meta-análise efectuada no âmbito da co-infecção por VIH/VHB ter demonstrado, que existe um risco acrescido de todas as causas de mortalidade atribuídas à co-infecção, sem observar um risco acrescido de progressão para SIDA ou um decréscimo da eficácia da terapêutica HAART nos doentes VHB seropositivos, revestiu-se da maior importância <sup>(116, 117)</sup>.

Porém, esta meta-análise apresenta algumas limitações que poderão ser determinantes na análise destes resultados. A primeira limitação está relacionada com a inclusão de diversas publicações Asiáticas, cujo modo de transmissão e genótipos VHB mais prevalentes divergem dos países Ocidentais.

A outra limitação prende-se com a falta de informação acerca da carga viral de VHB, o que torna difícil determinar se os indivíduos com uma carga viral de VHB elevada se encontravam em risco acrescido de progressão de doença hepática, em comparação com os indivíduos com uma carga viral de VHB baixa, ou portadores inactivos que poderão não ter tido o mesmo risco acrescido.

A terceira limitação está relacionada com a proporção desconhecida de co-infectados VIH/VHB que apresentam igualmente infecção por VHC, diabetes, ou outra co-morbilidade que pudesse ter afectado o risco de mortalidade <sup>(116, 117)</sup>.

Este estudo demonstra o impacto que a infecção por VHB pode ter num indivíduo infectado por VIH, diminuindo a sua esperança de vida, revelando paralelamente que o aumento do risco de morte não é atribuível à progressão da infecção por VIH.

A resposta à terapêutica HAART, em termos de supressão viral, foi semelhante nos indivíduos infectados por VHB e nos não infectados por VHB. Contudo, é importante reforçar que este estudo não avaliou o impacto da co-infecção por VIH/VHB no aumento da contagem dos linfócitos TCD4+ após iniciação da terapêutica HAART.

A razão mais provável apontada pelos autores para existir um risco acrescido na mortalidade global destes indivíduos é atribuída ao aparecimento de complicações graves na doença hepática, contudo esta é apenas uma hipótese, uma vez que não existiu uma quantificação da mortalidade atribuída às doenças hepáticas para este estudo. A depleção dos linfócitos TCD4+ devido à infecção por VIH juntamente com

a infecção por VHB, poderá resultar em falência hepática grave, através de mecanismos de indução fibrogénica ou pela potenciação do efeito negativo de infecções oportunistas, abuso de álcool, ou utilização de outro tipo de fármacos.

De facto, a terapêutica HAART aumentou, consideravelmente, a esperança de vida dos indivíduos co-infectados por VIH/VHB, mas por outro lado, permitiu o aparecimento de sequelas a longo prazo próprias da infecção por VHB.

Excluindo os eventos hepáticos fatais, a infecção por VHB tem sido também associada à morte por outras causas não relacionadas com o sistema hepático. No futuro, será necessário proceder a investigações adicionais que permitam explorar estes mecanismos nos indivíduos com co-infecção por VIH/VHB.

Assumindo que a mortalidade global nos indivíduos co-infectados é determinada, essencialmente, pelas doenças do foro hepático, e tendo em conta os artigos publicados depois de 1997, será possível afirmar que após essa data existe um risco de mortalidade inferior devido a este tipo de doenças, uma vez que se observou uma redução da mortalidade global nos indivíduos co-infectados. Contudo, a análise efectuada antes de 1997, avaliou quatro estudos de dimensão reduzida que apresentavam uma análise estatística pouco rigorosa, o que poderá ter aumentado o nível de associação da análise. Deverão ser realizados novos estudos no âmbito desta análise de modo a clarificar os resultados obtidos.

Na última década, o conhecimento acerca da infecção por VHB e respectivo tratamento teve progressos muito significativos. Todo o esforço que se tem realizado na melhoria da gestão da infecção por VHB, tem sido posto em prática na população em geral, apesar de inicialmente este esforço provir da capacidade individual de cada um.

É fundamental que cada médico envolvido na alocação do tratamento para a infecção por VIH, possa diagnosticar de forma correcta a infecção por VHB, quantificar os níveis de virémia prévios à iniciação da terapêutica HAART e monitorizar os níveis de ADN VHB, de modo a certificar-se que a supressão viral é atingida, prevenindo a progressão para cirrose.

Os médicos deverão monitorizar a resposta à infecção por VHB de forma tão cuidadosa como monitorizam a resposta da infecção por VIH à terapêutica HAART. Será também necessário recomendar a eliminação do consumo de álcool a estes doentes, uma vez que este tem um impacto significativo na mortalidade por doença hepática. Nos doentes com cirrose, será também fundamental proceder a uma ecografia abdominal e à quantificação da  $\alpha$ -fetoproteína de modo a prevenir o aparecimento do carcinoma hepatocelular.

Quando a terapêutica HAART é instituída, deverão ser incluídos pelos menos dois agentes farmacológicos para a infecção por VHB, ou pelo menos um com uma potência aceitável, como o tenofovir. Apesar dos regimes lamivudina-zidovudina e lamivudina-estavudina serem muito utilizados nos regimes terapêuticos HAART, é sabido que a utilização de lamivudina em monoterapia conduzirá ao aparecimento de estirpes resistentes a VHB, e por isso a sua utilização deverá ser cuidadosamente avaliada.

Existem certas amostras populacionais, tais como as forças militares, que apresentam um risco elevado de adquirir e propagar a infecção por VIH. Estes indivíduos, são na sua maioria jovens, em idade sexual activa, que apresentam uma grande mobilidade dentro e fora do país, proporcionando-lhes acesso a um grande número de parceiros sexuais. O seu *status* social é muito reconhecido pelo sexo

oposto, já que apresentam uma actividade laboral estável e bem remunerada. Para além deste facto, para muitos militares, a sua noção de virilidade está, intrinsecamente, relacionada com o número de parceiros sexuais. Deste modo, os programas intervencionais de prevenção da infecção por VIH nas forças militares são críticos, e têm forçosamente de fazer parte das estratégias nacionais e internacionais de prevenção desta infecção.

Com a excepção dos EUA e da Tailândia, existem poucos países com artigos publicados sobre a prevenção da infecção em forças militares. Nestes estudos, foram avaliados diversos tipos de intervenção. Na generalidade, o que se constatou foi que as intervenções que assumiam o maior impacto no seio da classe militar eram as que incluíam sessões múltiplas e intensivas durante alguns dias, e eram apoiadas pelos militares superiores.

É importante realçar que este estudo intervencional foi o adequado para países com recursos sócio-económicos moderados ou elevados, como é o caso dos EUA ou da Tailândia. O mesmo não seria exequível para zonas com recursos sócio-económicos limitados, como é o caso dos países PALOP em estudo, uma vez que as forças militares existentes apresentam necessidades diferentes. Neste contexto social, os indivíduos estão sujeitos à pobreza, a um baixo nível de educação e a necessidades financeiras significativas. Para além deste facto, estes indivíduos poderão não conseguir, facilmente, implementar e sustentar iniciativas intervencionais complexas, como as baseadas em métodos computacionais.

No estudo previamente apresentado numa *coorte* de soldados angolanos, não se detectou, em algumas das variáveis analisadas, um nível de significância entre o grupo controlo e o grupo intervencional. É possível que estes resultados sejam

devido à melhoria geral observada em ambos os grupos do estudo. Contudo, esta melhoria foi mais quantificável no grupo de intervenção para a prevenção de VIH, do que para o grupo controlo. Este grupo de intervenção reduziu o número de relações heterossexuais desprotegidas, o número de relações sexuais ocasionais, assim como o número de relações sexuais com prostitutas <sup>(118)</sup>.

Existem dois factores extrínsecos que poderão explicar a causa do grupo controlo ter revelado, igualmente, algum tipo de melhoria, em algumas das variáveis comportamentais. O primeiro factor está relacionado com a implementação de uma campanha de rádio que o Instituto Nacional Angolano contra a SIDA iniciou aproximadamente a meio do estudo. Esta campanha visava promover a monogamia, a utilização de preservativo, o encorajamento à prática do diagnóstico VIH e a redução do estigma associado ao indivíduo infectado.

O segundo factor também está relacionado com actividades paralelas de prevenção. Sensivelmente na mesma altura, as Forças Armadas Angolanas, juntamente com o *Global Fund* expandiram as actividades de prevenção de VIH nas áreas geográficas onde se localizavam as bases militares que estavam a participar no estudo.

Para além das hipóteses anteriormente colocadas, também será questionável até que ponto a avaliação efectuada nos indivíduos do estudo não teve impacto nos indivíduos do grupo controlo. A forma detalhada com que foram efectuadas as questões acerca dos seus comportamentos sexuais, constituíram, provavelmente, uma experiência pouco usual para estes indivíduos. Para além da entrevista, os indivíduos do grupo controlo, tiveram também meio-dia de formação acerca da prevenção de VIH, e provavelmente esta medidas tornaram-nos mais sensíveis à

campanha nacional de prevenção para a infecção por VIH e provocaram a diminuição dos comportamentos de risco.

Num contexto populacional normal, a implementação de uma campanha de prevenção como esta, onde foram efectuadas cinco sessões de formação sobre a infecção por VIH, modos de transmissão e estratégias de prevenção, constituirá certamente um grande desafio, uma vez que a disponibilidade e a exigência da vida quotidiana da população não contempla estes interesses.

No entanto, este modelo deverá continuar a ser utilizado num contexto populacional militar, onde estes indivíduos podem ser dispensados das suas actividades para participar nos estudos. Para além disso, este tipo de estudos é consistente com a cultura militar, uma vez que reforça a coesão de grupo, característica muito importante e valorizada por todos os membros.

Contudo, este estudo apresenta algumas limitações que deverão ser consideradas. Uma delas prende-se com o facto do estudo se basear em informação auto-reportada sobre os comportamentos sexuais dos militares, o que poderá ter sofrido um viés de informação, com a obtenção de respostas mais expectáveis sob o ponto de vista social. A outra limitação está relacionada com a sobre representação de bases militares na capital do país, o que poderá ter provocado um viés na amostra populacional, já que estes indivíduos têm maior acesso a outras fontes de informação acerca da infecção por VIH, como as campanhas de rádio nacionais.

Este estudo também permitiu definir algumas áreas exploratórias para investigação futura. Um dos resultados obtidos neste estudo foi a evidência da maior redução do risco de infecção por VIH nas relações com companheiras ocasionais ou com prostitutas, do que com namoradas ou mulheres. Em estudos futuros, deverá ser

explorada a percepção que estes indivíduos têm relativamente ao sexo e à utilização do preservativo no seio da comunidade militar, com cada tipo de relacionamento anteriormente referido. Desta forma, os futuros programas intervencionais deverão assumir os novos dados, diferenciando o tipo de relacionamento sexual consoante seja uma parceira regular ou não-regular. Também poderão ser exploradas novas formas de envolver as parceiras nestes estudos, abrindo novas oportunidades de debate sobre os papéis que cada género protagoniza e o impacto que estes comportamentos assumem na transmissão da infecção por VIH.

Como referido anteriormente, durante os anos de 2004-2005, foi efectuado um estudo, em Moçambique, que pretendia examinar o fluxo de doentes que se submetiam ao teste VIH e consequente tratamento farmacológico, identificando, deste modo, os erros que contribuíam para uma taxa reduzida de utilização deste serviço de saúde e perda de seguimento. Esta análise permitiu, antes de mais, demonstrar a exequibilidade deste método na identificação de lacunas no sistema de saúde adido à infecção por VIH em países com recursos económicos limitados.

No passo 1, foi possível constatar que uma proporção relativamente baixa de indivíduos tinham sido submetidos ao teste da infecção por VIH (6,3%). Provavelmente, se tivesse existido uma expansão do número de centros de diagnóstico a cobertura do teste para VIH teria sido superior. De facto, a partir de Julho de 2005, foram inaugurados 20 centros que efectuavam o teste para esta infecção, tendo sido também incluído em diversos programas de saúde educacionais, como o programa nacional de tuberculose. Contudo, não poderão ser ignorados os obstáculos identificados na realização dos testes nos centros activos. As condições sócio-económicas limitadas que o país enfrentava repercutiam-se a



diversos níveis, nomeadamente na falta de conhecimentos acerca da infecção, na dificuldade de deslocação aos centros devido à distância geográfica, na falta de confidencialidade dos dados, e ainda pela existência do estigma associado à infecção.

No passo 2, existiu igualmente uma grande percentagem de *drop-outs*. Este era um passo muito importante no estudo que se caracterizava pela inscrição do indivíduo infectado por VIH numa clínica onde a terapêutica HAART seria disponibilizada. A falha no cumprimento deste passo pode ser consequência de diversas situações, nomeadamente, as crenças culturais da comunidade relativas a este tipo de clínicas ou à terapêutica HAART, a qualidade do aconselhamento prestada, a distância entre o domicílio e as clínicas, entre outros factores.

Deverão ser asseguradas novas estratégias que garantam que os indivíduos que ingressem nestes centros compreendam de forma correcta o respectivo resultado laboratorial, e que lhes seja disponibilizado também um suporte adequado para acederem ao tratamento farmacológico <sup>(122)</sup>.

Os resultados deste estudo indicam também que a taxa de mortalidade nos indivíduos infectados é ainda muito elevada nos primeiros 180 dias, provavelmente devido ao atraso no diagnóstico da infecção por VIH e à não execução de todos os passos necessários, antes da implementação da terapêutica HAART. Dentro dos indivíduos que não faleceram neste período de tempo, os resultados obtidos foram similares aos observados noutros programas na região da África a sul do Sara. Neste caso, outro tipo de situações ocorriam, nomeadamente o elevado fluxo de transferência dos indivíduos para outras clínicas, a suspensão da terapêutica HAART por razões clínicas antes dos 180 dias e as taxas elevadas de adesão à

terapêutica de curta duração. As clínicas que forneciam a terapêutica HAART utilizavam várias estratégias de suporte para a adesão, como as visitas de aconselhamento prévias ao início da terapêutica HAART, encorajando os indivíduos infectados a identificarem os respectivos companheiros antes do início da terapêutica, de modo a que um maior número de pessoas pudessem receber tratamento.

Foram obtidas taxas elevadas de adesão à terapêutica, talvez porque a proporção de indivíduos elegíveis que efectivamente iniciaram a terapêutica HAART era bastante reduzida e, possivelmente, esses mesmos indivíduos eram os mesmos que conseguiam cumprir os pré-requisitos necessários ao início da terapêutica. A elevada taxa de adesão à terapêutica, poderá também apenas reflectir a inclusão dos indivíduos que cumpriram com os passos definidos para este estudo específico e dentro dos limites temporais estipulados.

Deverão realizar-se mais estudos de investigação que permitam determinar se a redução dos requisitos antes do início da terapêutica HAART poderá aumentar o número de indivíduos que iniciam esta terapêutica e reduzir a mortalidade, sem, no entanto, se verificar uma redução da adesão à terapêutica. No futuro, seria igualmente necessário quantificar a adesão à terapêutica após os seis meses, de modo a assegurar que exista capacidade de suportar a adesão a longo prazo, principalmente, porque o abandono da terapêutica poderá ser substancial com o tempo.

Apesar de existirem uma série de factores que puderam contribuir para os *drop-outs* observados na sequência dos passos definidos para este estudo, poder-se-á afirmar que a maioria destes estão relacionados com a implementação inicial de um modelo

de tratamento centralizado para a infecção por VIH. A progressiva descentralização dos serviços de tratamento para unidades de saúde primárias, poderá aumentar a capacidade dos serviços, conseguindo-se desse modo suportar o aumento do fluxo de doentes.

Deverão ser efectuados esforços para melhorar o seguimento de todos os passos que constituem o estudo, de modo a que o fluxo de doentes aumente nas clínicas que fornecem a terapêutica HAART, sem que se verifique, paralelamente, a saturação da sua capacidade e a diminuição da qualidade de prestação de cuidados de saúde. O resultado mais significativo do estudo indica que o factor que teria um impacto superior no aumento da eficiência deste modelo, seria a rápida implementação do passo 4, ou seja, a rápida implementação da terapêutica nos doentes elegíveis.

A técnica DBS foi introduzida na Escócia em 1963 por dois investigadores, Guthrie e Susie, no rastreio de uma doença metabólica numa população de recém-nascidos. Durante muitos anos, esta técnica de colheita laboratorial foi limitada, uma vez que se pensava que uma recolha de sangue, de aproximadamente 5-10 µl, apresentava limitações significativas na sensibilidade e especificidade do método. Contudo, os avanços recentes na produção de anticorpos monoclonais, na expressão de proteínas sintéticas e com a introdução da metodologia por PCR, muitos destas limitações foram ultrapassadas, permitindo a avaliação de várias amostras colhidas com esta técnica e que se encontravam por analisar.

A amostra de DBS é obtida a partir do sangue periférico, através de uma picada no dedo ou calcanhar, colocada posteriormente num papel de filtro específico. A amostra deverá depois secar ao ar e ser posteriormente armazenada em sacos

pouco permeáveis às trocas gasosas. A presença de dessecante nos sacos é muito importante para reduzir a sua humidade. As amostras poderão ser analisadas imediatamente, ou serem armazenadas à temperatura ambiente (mesmo que seja em ambientes tropicais), ou serem congeladas a -20°C.

Antes de ser testada em laboratório, a amostra será diluída numa solução tampão salina durante sensivelmente 12 horas, a 4°C. Esta primeira diluição constituirá a solução mãe, que originará as diluições subsequentes.

Esta técnica apresenta vantagens comparativamente à venopunctura, particularmente quando a população alvo são recém-nascidos. É muito simples de efectuar, requer um treino mínimo e não envolve os riscos inerentes à utilização e ao manuseamento das agulhas e seringas.

De igual forma, os riscos associados ao transporte destas amostras são minimizados, uma vez que as DBS não podem verter ou partir-se durante os percursos. Para além disso, não requerem transporte em gelo seco. Também o manuseamento de material potencialmente infectado é minimizado, uma vez que é eliminada a necessidade de centrifugar e separar o soro.

Para além da redução do risco de manipulação, também este método revela ter vantagens económicas associadas à sua utilização. A colheita e o processamento destas amostras são considerados menos dispendiosos do que as amostras colhidas por venopunctura. Também o envio das amostras é considerado menos dispendioso, uma vez que as amostras podem ser transportadas em cartas seladas para os centros de análise. O mesmo já não se verificava com os soros, que iriam requerer procedimentos específicos de transporte e armazenamento, como por

exemplo, no caso de transporte de soro congelado, iria ser necessária a utilização de gelo seco ou azoto líquido <sup>(130)</sup>.

Apesar de ainda não existir uma vacina para a infecção por VIH, o mesmo não acontece para VHB, que já possui uma vacina disponível no mercado. Actualmente, sabe-se que a única estratégia de prevenir a transmissão da infecção por VHB na infância, é através da imunização massiva dos recém-nascidos e das crianças. As vacinas para VHB podem ser administradas algumas semanas após o nascimento, uma vez que os recém-nascidos ainda se encontram protegidos pelos anticorpos maternos, e também ainda não estão em contacto directo com crianças mais velhas potencialmente infectadas pelo vírus. Exemplo disso é o programa de imunização do Botswana que administra a vacina para VHB em três momentos distintos: no nascimento, aos 2 e aos 9 meses de idade. Desta forma, a transmissão horizontal do vírus durante a infância dificilmente ocorrerá, e existirão cada vez menos novos portadores crónicos da infecção. Espera-se que no futuro, a infecção por VHB passe a ser uma infecção limitada nos países que incluíram a vacina para VHB nos seus programas de imunização.

A maioria dos países africanos não tem uma experiência muito vasta com a vacinação para VHB. A Gâmbia, o primeiro país africano a implementar um programa de imunização para a infecção por VHB, foi um dos países cujo programa de imunização falhou. A maior lição que foi retirada desta experiência, foi precisamente a importância do cumprimento do regime de imunização. O que se verificou na Gâmbia foi uma taxa elevada de *drop-outs* nas segundas e terceiras doses da vacina, conduzindo à sua falta de eficácia e, ao mesmo tempo, deixando uma elevada proporção da população alvo susceptível à infecção.

Será também provável que muitos dos países pertencentes à região da África a sul do Sara, como é o caso dos países PALOP, venham a reportar casos de ineficácia da vacina devido à transmissão perinatal de VHB. É importante realçar que não é ainda conhecido qual o impacto que a infecção por VIH assume na prevalência da infecção activa por VHB nas mulheres grávidas. Se uma mulher grávida infectada por VIH, por qualquer razão, se encontra em fase replicativa para VHB, provavelmente transmitirá a infecção para o seu recém-nascido, podendo conduzir à ineficácia da vacina aquando do nascimento. Será necessário efectuarem-se mais estudos nesta área, de modo a avaliar a eficácia da vacinação para VHB no contexto da crescente pandemia da infecção por VIH <sup>(131)</sup>.

A importância das mutações de VHB, assume um papel controverso no contexto da vacinação da mesma infecção, uma vez que já foi colocada a hipótese da perda de eficácia da vacina na presença destas mutações. Contudo, não existem por agora razões para suspeitar, que a curto prazo, as mutações deste vírus constituam uma séria ameaça aos programas de imunização para VHB. Certamente que serão necessários mais estudos que permitam avaliar a prevalência destas mesmas mutações, especialmente nos países com índices de endemicidade elevados, como é o caso dos países PALOP.

É ainda imperativo que continue a existir um esforço de monitorização da eficácia dos programas de imunização para VHB, especialmente nos países da África a sul do Sara. Mais urgente ainda é a implementação deste programa nos países que ainda não o contemplam.

A monitorização da eficácia dos planos de vacinação poderá ser de difícil exequibilidade no terreno, uma vez que é altamente provável que algumas estirpes

mutantes do vírus não sejam detectáveis pelos métodos serológicos *standardizados*. Desta forma, para a detecção e confirmação deste diagnóstico, será necessária a realização de PCR e análise sequencial viral, o que implica custos mais elevados e melhores condições a nível logístico.

Nos países em desenvolvimento, desde o ano de 2004, que os regimes terapêuticos antiretrovirais (ART) são disponibilizados gratuitamente a um número crescente de indivíduos infectados por VIH. No que diz respeito à disponibilização da terapêutica ART, a maioria destes países está a utilizar o modelo de saúde pública preconizado pela OMS. Este modelo inclui um regime de primeira linha constituído por dois INTR's e um INNTR com um ou dois regimes alternados baseados na substituição de um único fármaco. No regime de segunda linha existente, o INNTR é substituído por um inibidor da protease.

A utilização massiva da terapêutica antiretroviral, sem as infra-estruturas próprias para monitorizar os doentes infectados, poderá conduzir ao rápido aparecimento de estirpes resistentes que irão naturalmente limitar as opções terapêuticas para os doentes, e aumentar o risco de transmissão destas mesmas estirpes.

Nos países com recursos económicos limitados, como é o caso dos países em estudo, a transmissão de estirpes VIH resistentes aos fármacos constitui um importante problema de saúde pública, uma vez que poderá conduzir, muito rapidamente, a uma situação de inexistência de fármacos efectivos para o tratamento da infecção por VIH.

O estudo efectuado em Moçambique, cujo objectivo era estudar a diversidade genética e a epidemiologia molecular de VIH-1 em indivíduos *naíve*, na cidade de Maputo, permitiu constatar que a epidemia da infecção por VIH-1 está a evoluir,

muito rapidamente, nesta cidade em termos de complexidade viral. Isto porque, em comparação com as restantes regiões do país, onde predomina sobretudo o subtipo C, a cidade de Maputo apresenta não só uma prevalência significativa deste subtipo (80%), mas também de outros subtipos, nomeadamente o subtipo G, CRF37\_cpx, subtipo *untypable* (U) e ainda outras formas recombinantes.

Foram, igualmente, detectados quatro casos de estirpes virais resistentes aos INTR's e INNTR's. Estes indivíduos apresentavam carga viral significativamente mais baixa do que os restantes doentes, sugerindo uma menor capacidade replicativa na transmissão destas estirpes resistentes. A identificação de estirpes virais resistentes aos fármacos foi inesperada neste estudo, uma vez que antes de 2004, o acesso a ART era muito restrito, dificultando o aparecimento de estirpes resistentes. Os autores do estudo apontam duas explicações prováveis para o sucedido. A primeira estará relacionada com a utilização inadequada de ART, bem como a falta de monitorização da mesma. A segunda poderá estar relacionada com a imigração populacional originária de países onde a ART está disponível à mais tempo.

Apesar de terem sido identificados casos de resistência viral aos fármacos, é possível afirmar, contudo, que a respectiva taxa de prevalência é baixa, indicando que a utilização dos regimes terapêuticos antiretrovirais simplificados poderão ser aplicados com sucesso na grande maioria dos indivíduos infectados por VIH na cidade de Maputo <sup>(127)</sup>.

No estudo efectuado em Angola, também foi identificada uma grande diversidade genética de VIH-1. Os resultados deste estudo sugerem que VIH-1 é um vírus circulante neste país há um longo período de tempo, e por outro lado, sugerem



também que a intensa mobilidade populacional entre este país, a República do Congo e a República Democrática do Congo contribuiu para potenciar esta mesma diversidade genética. Não pode ser ignorada a guerra colonial que o país enfrentou com Portugal e também a guerra civil que sofreu após a descolonização portuguesa. Estes conflitos provocaram grandes movimentos migratórios populacionais para os países vizinhos, especialmente para a República do Congo e República Democrática do Congo. E com estes fenómenos migratórios, primeiro a emigração e depois imigração, a diversidade genética do vírus foi sendo potenciada. Neste caso particular, o subtipo predominante em Angola é o subtipo M <sup>(128)</sup>.

O mesmo raciocínio poderá ser utilizado para o estudo efectuado na Guiné-Bissau. Também neste caso os autores apontam as condições políticas e económicas como factores decisivos nos fenómenos migratórios, que acabam por conduzir ao aumento da diversidade genética de VIH-1, maioritariamente pertencente ao subtipo A no país em causa <sup>(129)</sup>.

## **6. Conclusão**

Apesar de existir uma quantidade significativa de estudos sobre a epidemiologia da infecção por VIH e infecção por VHB em vários países da região da África a sul do Sara, poucos foram os que incidiram na co-infecção por VIH/VHB, e avaliaram o efeito que o aumento da prevalência da infecção por VIH poderá assumir na epidemiologia da infecção por VHB.

Embora exista evidência que ambas as infecções constituem importantes problemas de saúde pública nesta região, ao mesmo tempo verifica-se que não existe uma solução prática a curto prazo para o controlo e prevenção dos novos casos de infecção por VIH.

Paralelamente, vários países desta região estão, actualmente, a incorporar a vacina contra VHB no seu EPI, sendo esta uma medida de sucesso nos países que já o fizeram, e que terá de permanecer um forte objectivo dos que ainda não o colocaram em prática.

O estudo publicado por Nikolopoulos, durante o ano de 2009, que pretendia avaliar o efeito da co-infecção por VIH/VHB na mortalidade global, veio fornecer dados muito importantes nesta matéria, uma vez que constatou existir um risco acrescido na mortalidade global associada à co-infecção por VIH/VHB.

Estes resultados revelam-se extremamente importantes, uma vez que associam a infecção por VHB, que é uma doença prevenível por vacina, ao aumento do risco da mortalidade global na co-infecção. À luz desta consideração, para além da importância que a vacina deverá continuar a ter na imunização na infância, deverá ser dado igualmente um novo enfoque à prevenção da infecção por VHB nos adultos. Uma vez que a vacinação para VHB é efectiva e não apresenta riscos

significativos associados, todos os indivíduos infectados por VIH deverão realizar testes serológicos para o antígeno de superfície da hepatite B, e se os resultados forem negativos, deverá ser administrada a vacina.

Contudo, terá de se ter em consideração que a vacina é menos efectiva nos indivíduos que apresentam uma contagem de linfócitos TCD4+ <200 células/ $\mu$ L, e que é apenas parcialmente efectiva nos indivíduos com contagem de linfócitos TCD4+ entre 200-500 células/ $\mu$ L. Desta forma, se for administrada a dose habitual de vacina, a monitorização de AgHBs será necessária de forma a assegurar que o nível de protecção contra o vírus foi atingido.

Paralelamente à vacinação, todos os esforços deverão estar igualmente centrados na prevenção de ambas as infecções. Para que estas medidas consigam ser realmente efectivas, será sempre muito importante adaptar de forma cuidadosa os programas de prevenção à realidade sócio-cultural do país em questão.

A avaliação da adesão à terapêutica continuará a constituir uma importante área a explorar no futuro, uma vez que este é um fenómeno que está relacionado com o aparecimento da resistência aos fármacos, principalmente por incumprimento dos regimes terapêuticos. Por sua vez, o aparecimento das novas estirpes mutantes poderá conduzir a dificuldades no diagnóstico laboratorial, especialmente com as técnicas utilizadas nos países com fracos recursos sócio-económicos, como é o caso dos países PALOP.

O DBS revelou-se um bom método de recolha de amostras neste tipo de países, uma vez que apresenta mais vantagens em detrimento da recolha serológica, mais fácil de manipular e com menos custos associados.

Actualmente, através dos estudos que foram avaliados, foi possível constatar que existe uma prevalência baixa de mutações virais, indicando que estes países deverão manter a utilização dos regimes terapêuticos simplificados, já anteriormente mencionados.

Toda esta informação só poderá ser integrada e assimilada nas populações, se se continuar a verificar um esforço de monitorização e vigilância da seroprevalência destas infecções, bem como da co-infecção, de modo a que os países PALOP e os restantes países que fazem parte da região Africana, possam, de forma sustentada, controlar a disseminação destas epidemias.

Será, igualmente, fundamental que as entidades governamentais dos países em avaliação suportem financeira e logisticamente este tipo de estudos, uma vez que só assim será possível determinar quais as áreas mais sensíveis à intervenção.

## **7. Referências Bibliográficas**

1. WHO. The world health report. Disponível em [www.who.int/whr/2002/annex/en/](http://www.who.int/whr/2002/annex/en/) (acedido em 19 Setembro 2008).
2. WHO. Hepatitis B fact sheet. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> (acedido em 19 de Setembro 2008).
3. WHO. Weekly epidemiological record. WHO 2004; 79:255-64.
4. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. hepatitis viruses. United Kingdom: International Agency for Research on Cancer 1994; 59: 54-5.
5. Ackerman Z, Wands JR, Gazitt Y, Brechot C, Kew MC, Shouval D. Enhancement of HBsAg detection in serum of patients with chronic liver disease following removal of circulating immune complexes. Journal Hepatology 1994; 20: 398-404.
6. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and HBV. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. Lancet 1981: 11133-290.
7. Baptista M, Kramvis A, Kew MC. High prevalence of 1762T, 1764A mutations in the basic *core* promoter of hepatitis B virus isolated from black Africans with hepatocellular carcinoma compared with asymptomatic carriers. Hepatology 1999; 29: 946-53.
8. Zhang YY, Hansson BG, Kuo LS, Widell A, Nordnfeldt E. Hepatitis B virus in serum and liver is commonly found in Chinese patients with chronic liver disease despite the presence of antibodies to HbsAg. Hepatology 1993; 17: 538-44.

9. Kew MC, Desmyter J, Bradbourne AF, Macnab GM. Hepatitis B virus infection in southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 1979; 62: 517-20.
10. Su Q, Schroder CH, Hofman WJ, Otto G, Pichlmayr R, Bannasch P. Expression of hepatitis B virus X protein in HBV-infected human livers and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 1109-20.
11. Kew MC, Kassianides C, Berger EL, Song E, Dusheiko GM. Prevalence of chronic hepatitis B infection in pregnant women living in Soweto. *Journal of Medical Virology* 1987; 22: 263-9.
12. Botha JF, Ritchie MJJ, Dusheiko GM, Mouton HWK, Kew MC. Hepatitis B virus carrier state in black children in Ovamboland. Role of perinatal and horizontal infection *Lancet* 1984; 2:1209-12.
13. Chang MH, Chen CJ, Lai MS. Universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1855-89.
14. Schoub BD, Johnson S, McAnerney JM, Blackburn N, Kew MC, McCutcheon JP, Carlier ND. Integration of hepatitis B vaccination into rural African primary health care programmes. *British Medical Journal* 1991; 302: 313-6.
15. Chen DS, Hsu HM, Bennett CL, Pajeau TS, Blumberg B, Chang PY, Nishioka K, Huang A, Sung JL. A program for eradication of hepatitis B from Taiwan by a 10-year, four-dose vaccination program. *Cancer Causes and Control* 1996; 7: 305-11.

16. Whittle HC, Maine N, Pilkington J, Mendy M, Fortuin M, Bunn J, Allison L, Howard C, Hall A. Long-term efficacy of continuing hepatitis B vaccination in infancy in two Gambian villages. *Lancet* 1995; 345: 1089-92.
17. Tsebe KV, Burnett RJ, Hlungwani NP, Sibara MM, Venter PA, Mphahlele MJ. The first five years of universal hepatitis B vaccination in South Africa: evidence for elimination of HBsAg carriage in under 5-year-olds. *Vaccine* 2001; 19: 3919-26.
18. Schoub BD, Matai U, Singh B, Blackburn NK, Levin JB. Universal immunization of infants with low doses of a low-cost, plasma-derived hepatitis B vaccine in South Africa. *Bulletin of the World Health Organization* 2002; 80: 277-81.
19. Viviani S, Jack A, Hall AJ, Maine N, Mendy N, Montesano R, Whittle HC. Hepatitis B vaccination in infancy in the Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine* 1999; 17: 2946-50.
20. Fortuin M, Chotard J, Jack AD, Maine NP, Mendy M, Hall AJ, Inskip HM, George MO, Whittle HC. Efficacy of hepatitis B vaccine in the Gambian expanded programme on immunisation. *Lancet* 1993; 341:1129-31.
21. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL. Cancer incidence in five continents. IARC publication. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1997; 7: 143.
22. UNAIDS. AIDS epidemic update: December 2007. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO) 2007.
23. Fang CT, Chen PJ, Chen MY, Hung CC, Chang SC, Chang AL, Chen DS. Dynamics of plasma hepatitis B virus levels after highly active antiretroviral

- therapy in patients with HIV infection. *Journal of Hepatology* 2003; 39: 1028-35.
24. Miallhes P, Traubad MA, Pradat P, Lebouché B, Chevallier M, Chevallier P, Zoulim F, Trepo C. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the natural history of hepatitis B virus (HBV) and HIV coinfection: relationship between prolonged efficacy of HAART and HBV surface and early antigen seroconversion. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45: 624-32.
25. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *The New England Journal of Medicine* 2004; 350:1118-29.
26. Wei T, Tiollais P. Molecular biology of hepatitis B virus. *Clinics in Liver Disease* 2001; 3: 189-219.
27. Cheruvu S, Marks K, Talal AH. Understanding the pathogenesis and management of hepatitis B/HIV and hepatitis B/hepatitis C virus coinfection. *Clinics in Liver Disease* 2007; 11: 917-43.
28. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D and F. *Gastroenterology* 2007; 133: 1452-7.
29. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133: 1458-65.
30. Wright TL, Lau JY. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1993; 342: 1340-4.
31. Hoofnagle JH. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Annual Review of Medicine* 1981; 32:1-11.



32. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes and Infection* 2002; 4: 829-35.
33. Kajino K, Jilbert AR, Saputell J, Aldrich CE, Cullen J, Mason WS. Woodchuck hepatitis virus infections: very rapid recovery after a prolonged viremia and infection of virtually every hepatocyte. *The Journal of Virology* 1994; 68:5792-803.
34. Prince AM, Lee DH, Brotman B. Infectivity of blood from PCR-positive, HbsAg-negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion* 2001; 41:329-32.
35. Tedder RS, Ijaz S, Gilbert N. Evidence for a dynamic host-parasite relationship in e-negative hepatitis B carriers. *Journal of Medical Virology* 2002; 68: 505-12.
36. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Clinical Virology* 2005; 34 (1): S139-S42.
37. Yim HJ, Lok ASF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43:S173-S81.
38. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Seminars in Liver Disease* 1991; 11:84-92.
39. André F. Hepatitis B epidemiology in Asia, the Middle East and Africa. *Vaccine* 2000; 18:S20-2.
40. Gust ID. Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia. *Gut* 1996; 38 (suppl 2): S18-23.
41. Surya IGP, Kornia K, Suwardewa TGA, Tsuda F, Mishiro S. Serological markers of hepatitis B, C and E viruses and human immunodeficiency virus

- type-1 infections in pregnant women in Bali, Indonesia. *Journal of Medical Virology* 2005; 75: 499-503.
42. Yao GB. Importance of perinatal versus horizontal transmission of hepatitis B virus infection in China. *Gut* 1996; 38 (suppl 2):S39-42.
43. Sobeslavsky O. Prevalence of markers of hepatitis B virus infection in various countries: a WHO collaborative study. *Bulletin of the World Health Organization* 1980; 58: 621-8.
44. Collenberg E, Ouedraogo T, Ganamé J, Fickenscher H, Kinast-Wolf G, Becher H, Kouyaté B, Krausslich HG, Sangaré L, Tebit DM. Seroprevalence of six different viruses among pregnant women and blood donors in rural and urban Burkina Faso: a comparative analysis. *Journal of Medical Virology* 2006; 78: 683-92.
45. Kew MC. Progress towards the comprehensive control of hepatitis B in Africa: a view from South Africa. *Gut* 1996; 38 (Suppl 2): S31-6.
46. Diallo MS, Sylla A, Sidibé K, Silla BS, Trepo CR, Wild CP. Prevalence of exposure to aflatoxin and hepatitis B and C viruses in Guinea, West Africa. *Natural Toxins* 1995; 3:6-9.
47. Ahmed SD, Cuevas LE, Brabin BJ, Kazembe P, Broadhead R, Verhoeff FH, Hart CA. Seroprevalence of hepatitis B and C and HIV in Malawian pregnant women. *Journal of Infection* 1998; 37: 248-51.
48. Harry TO, Bajani MD, Moses AE. Hepatitis B virus infection among blood donors and pregnant women in Maiduguri, Nigéria. *East African Medical Journal* 1994; 71:596-7.

49. Botha JF, Dusheiko GM, Ritchie MJJ, Mouton HWK, Kew MC. Hepatitis B virus carrier state in black children in Ovamboland: role of perinatal and horizontal infection. *Lancet* 1984; 2: 1210-2.
50. Kowo MP, Goubau P, Ndam ECN, Njoya O, Sasaki S, Seghers V, Kesteloot H. Prevalence of hepatitis C virus and other blood-borne viruses in Pygmies and neighbouring Bantus in southern Cameroon. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; 89: 484-6.
51. Menendez C, Sanchez-Tapias JM, Kahigwa E, Mshinda H, Costa J, Vidal J, Acosta C, Lopez-Labrador X, Olmedo E, Navia M, Tanner M, Rodes J, Alonso PL. Prevalence and mother-to-Infant transmission of hepatitis viruses B, C and E in southern Tanzania. *Journal of Medical Virology* 1999; 58: 215-20.
52. Oshitani H, Kasolo FC, Mpabalwani M, Mizuta K, Luo NP, Suzuki H, Numazaki Y. Prevalence of hepatitis B antigens in human immunodeficiency virus type 1 seropositive and seronegative pregnant women in Zambia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1996; 90: 235-6.
53. Bowry TR. Seroepidemiology of hepatitis B in an urban population of Nairobi, Kenya. *The Journal of Infectious Diseases* 1983; 148:1122.
54. Alter HJ, Purcell RH, Gerin JL. Transmission of hepatitis B to chimpanzees by hepatitis B surface antigen-positive saliva and semen. *Infection and Immunity* 1977; 16:928-3.
55. Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1989; 22: 889-3.

56. Kiire CF. The epidemiology and prophylaxis of hepatitis B in sub-Saharan Africa: a view from tropical and subtropical Africa. *Gut* 1996; 38 (suppl 2): S5-12.
57. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. Development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8: 493-6.
58. Yang HI, Lu SN, Liaw YF. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347: 168-74.
59. Franchis R, Meucci G, Vecchi M. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Annals of Intern Medicine* 1993; 118: 191-4.
60. Niederau C, Heintges T, Lange S. Long-term follow-up of HbeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine* 1996; 334:1422-7.
61. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Annals of Intern Medicine* 1993; 119:312-23.
62. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisolone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The hepatitis interventional therapy group. *The New England Journal of Medicine* 1990; 323:295-301.
63. Muller C. Chronic hepatitis B and C – current treatment and future therapeutic prospects. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156 (13-14): 391-6.

64. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341: 1256-63.
65. Villeneuve JP, Condeay LD, Willems B. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31:207-10.
66. Liaw YF, Cheung NW, Chang TT. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 119:172-80.
67. Marcellin P, Chang TT, Lim SG. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348:808-16.
68. Perrillo R, Schiff E, Yoshida E. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000; 32:129-34.
69. Lai CL, Rosmawati M, Lao J. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002; 123:1831-8.
70. Nelson M, Portsmouth J, Stebbing J. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS* 2003; 17:F7-F10.
71. Strandberg DN, Bridges EG, Placidi L. Antiviral beta-L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 2001; 12: Suppl 1: 119-29.
72. Chin R, Shaw T, Torresi J. In vitro susceptibilities of wild-type or drug-resistant hepatitis B virus to (-)-beta-D-2,6-diaminopurine dioxolane and 2'-fluoro-5-

- methyI-beta-L-arabinofuranosyluracil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45:2495-501.
73. Gish RG, Lok AS, Chang TT, Man RA, Gadano A, Sollano J, Han KH, Chao YC, Lee SD, Harris M, Yang J, Colonno R, Brett-Smith H. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HbeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133:1437-44.
74. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *The Lancet Infectious Diseases* 2007; 7:402-9.
75. Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. *Annals of Internal Medicine* 2000; 132:723-31.
76. Chen HL, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee PI. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: ten years of mass vaccination in Taiwan. *Journal of the American Association* 1996; 276:906-8.
77. Liao SS, Li RC, Li H, Yang JY, Zeng XJ, Gong J. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: a 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999; 17:2661-6.
78. Al-Faleh FZ, Al-Jeffri M, Ramia S, Al-Rashed R, Arif M, Rezeig M. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in Saudi children 8 years after a mass hepatitis B vaccination programme. *Journal of Infection* 1999; 38: 167-70.
79. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *The New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1855-9.

80. Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ* 2001; 10:751-74.
81. Wilson JN, Nokes DJ, Carman WF. The predicted pattern of emergence of vaccine-resistant hepatitis B: a cause for concern? *Vaccine* 1999; 17: 973-8.
82. Zuckerman AJ. Effect of hepatitis B virus mutants on efficacy of vaccination. *Lancet* 2000, 355:1382-3.
83. Global Immunization Data WHO/UNICEF. Disponível em [www.who.int/immunization/newsroom/global\\_immunization\\_data.pdf](http://www.who.int/immunization/newsroom/global_immunization_data.pdf) (acedido em 15 Outubro 2008).
84. Countries approved for hepatitis B vaccine. Disponível em [www.gavialliance.org/performance/commitments/hepatitis/index.php](http://www.gavialliance.org/performance/commitments/hepatitis/index.php) (acedido em 15 Outubro 2008).
85. Global results. Disponível em [www.gavialliance.org/performance/global\\_results/index.php](http://www.gavialliance.org/performance/global_results/index.php) (acedido em 15 Outubro 2008).
86. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *Journal of Hepatology* 2006; 44: S6-S9.
87. Shao JF, Haukenes G, Yangi E, Vollset SE. Association of hepatitis B and human immunodeficiency virus infections in tanzanian population groups. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1993; 12: 62-4.
88. Combe P, La Ruche G, Bonard D, Ouassa T, Faye-Ketté H, Sylla-Koko F, Dabis F. Hepatitis B and C infections, human immunodeficiency virus and other sexually transmitted infections among women of childbearing age in

- Cote d'Ivoire, West Africa. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2001; 95: 493-6.
89. Pirillo MF, Bassani L, Germinario EAP, Mancini MG, Vyankandondera J, Okong P, Vella S, Giuliano M. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses among HIV-infected pregnant women in Uganda and Rwanda. Journal of Medical Virology 2007; 79: 1797-801.
90. Santiago-Munoz P, Roberts S, Sheffield J, McElwee B, Wendel Jr GD. Prevalence of hepatitis B and C in pregnant women who are infected with human immunodeficiency virus. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 193: 1270-3.
91. Denis F, Adjide CC, Rogez S, Delpeyroux C, Rogez JP, Weinbreck P. Seroprevalence of HBV, HCV and HDV hepatitis markers in 500 patients infected with the human immunodeficiency virus. Pathologie Biologie 1997; 45: 701-8.
92. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky RJR, Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas DL. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). Lancet 2002; 360: 1921-6.
93. Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. Journal of Infectious Diseases 2003; 188: 571-7.
94. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, Zilmer K, Vella S, Kirk O, Lundgren JD. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS



- progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19: 593-601.
95. Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YMA. Hepatitis B and C virus coinfection in the TREAT Asia HIV observational database. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22: 1510-8.
96. Alberti A, Clumeck N, Collins S. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *Journal of Hepatology* 2005; 42:615-24.
97. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JMA, Phanuphak P, Cooper DA. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT cohort, Thailand, 1996-2001. *AIDS* 2003; 17:2191-9.
98. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283:74-80.
99. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35:182-9.
100. Guillon E, Mantastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Influence of HCV or HBV coinfection on adverse drug reactions to antiretroviral drugs in HIV patients. *European Journal of Pharmacology* 2006; 62:243-9.
101. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, Wakeford C, Shaw A, Quinn J, Gish RG, Rousseau F. Severe

- hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 191:825-9.
- 102.Gaglio PJ, Sterling R, Daniels E, Tedaldi E. Hepatitis B virus and HIV/C coinfection: results of a survey on treatment practices and recommendations for therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:618-23.
- 103.Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. Immunisation of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bulletin of the World Health Organization* 2003; 81:61-70.
- 104.Rey D, Krantz V, Partisani M. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000; 13:1161-5.
- 105.Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *Journal of Viral Hepatitis* 2002; 4:243-57.
- 106.Mphahlele MJ, Lukhwareni A, Burnett RJ, Moropeng LM, Ngobeni JM. Risk of occult hepatitis B virus infection in HIV-positive patients from South Africa. *Journal of Clinical Virology* 2006; 35:14-20.
- 107.Grob P, Jilg W, Bornhak H. Serological pattern “anti-HBc alone”: report on a workshop. *Journal of Medical Virology* 2000; 4:450-5.
- 108.WHO Statistical Information System. Disponível em [www.who.int](http://www.who.int) (acedido em 3 de Dezembro de 2009).
- 109.Barreto J, Liljestrand J, Palha de Sousa C, Bergstrom S, Bottiger B, Biberfeld G, de La Cruz F. HIV-1 and HIV-2 antibodies in pregnant women in the city of Maputo, Mozambique. A comparative study between 1982/1983 and 1990. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1993; 25:685-8.

- 110.Melo J, Beby-Defaux A, Faria C, Guiraud G, Folgosa E, Barreto A, Agius G. HIV and HTLV prevalences among women seen for sexually transmitted diseases or pregnancy follow-up in Maputo, Mozambique. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2000; 23:203-7.
- 111.Mansson F, Alves A, José da Silva Z, Dias F, Andersson S, Biberfeld G, Fenyo E.M, Norrgren H. Trends of HIV-1 and HIV-2 prevalence among pregnant women in Guinea-Bissau, West Africa: possible effect of the civil war 1998-1999. *Sexual Transmitted Infections* 2007; 83:463-7.
- 112.Mansson F, Biague A, José da Silva Z, Dias F, Fredrik Nilsson L.A, Andersson S, Fenyo E.M, Norrgren H. Prevalence and incidence of HIV-1 and HIV-2 before, during and after a civil war in an occupational cohort in Guinea-Bissau, West Africa. *AIDS* 2009; 23:1575-82.
- 113.Wilkins A, Ricard D, Todd J, Whittle H, Dias F, Paulo da Silva A. The epidemiology of HIV infection in a rural área of Guinea-Bissau. *AIDS* 1993; 7:1119-22.
- 114.Elias M. Infecção pelo vírus da Hepatite B e pelo vírus da imunodeficiência humana, em mulheres grávidas na Cidade da Praia, Ilha de Santiago, Cabo Verde. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina de Lisboa 2008.
- 115.USAID HIV/AIDS Health Profile for Angola. Disponível em [http://www.usaid.gov/our\\_work/global\\_health/aids/Countries/africa/angola.html](http://www.usaid.gov/our_work/global_health/aids/Countries/africa/angola.html) (acedido em 8 de Dezembro de 2009).
- 116.Kain MK. Mortality in patients coinfectd with hepatitis B vírus and HIV: could antiretroviral therapy make a difference? *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1772-4.

- 117.Nokolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, Kalapothaki V, Hatzakis A. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1763-71.
- 118.Bing EG, Cheng KG, Ortiz D.J, Ovalle-Bahamón R.E, Ernesto F, Weiss RE, Boyer CB. Evaluation of a prevention intervention to reduce HIV risk among Angolan soldiers. *AIDS Behaviour* 2008; 12:384-95.
- 119.Monteiro S. STD/AIDS Prevention in portuguese-speaking African countries. *Cadernos de Saúde Pública* 2009; 25:677-9.
- 120.Velayati A.A, Bakayev V, Bahadori M, Tabatabaei S.J, Alaei A, Farahbood A, Masjedi M.R. Religious and cultural traits in HIV/AIDS epidemics in sub-Saharan Africa. *Archives of Iranian Medicine* 2007; 10:486-97.
- 121.Lagarde E, van der Loeff M.S, Enel C, Holmgren B, Dray-Spira R, Pison G, Piau J.P, Delaunay V, Boup S.M, Ndoye I, Coeuret-Pellicer M, Whittle H, Aaby. Mobility and spread of human immunodeficiency virus into rural areas of West Africa. *International Journal of Epidemiology* 2003; 32:744-52.
- 122.Micek M.A, Gimbel-Sherr K, Baptista A.J, Matediana E, Montoya P, Pfeiffer J, Melo A, Gimbel-Sherr S, Johnson W, Gloyd S. Loss to follow-up of adults in public HIV care systems in central Mozambique: identifying obstacles to treatment. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2009; 3:397-405.
- 123.San Lio M.M, Mancinelli S, Palombi L, Buonomo E, Altan A.D, Germano P, Magid N.A, Pesaresi A, Renzi E, Scarcella P, Zimba I, Marazzi M.C. The

- DREAM model's effectiveness in health promotion of AIDS patients in Africa. Health Promotion International 2009; 24:6-15.
- 124.Maldonado F, Biot M, Roman F, Masquelier C, Anapenge M, Bastos R, Chuquela H.C, Arendt V, Schmit J.C, Zachariah R. Viraemia and HIV-1 drug resistance mutations among patients receiving antiretroviral treatment in Mozambique. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2009; 103:607-12.
- 125.Garrido C, Zahonero N, Fernández D, Serrano D, Silva A.R, Ferraria N, Antunes F, González-Lahoz J, Soriano V, de Mendoza C. Subtype variability, virological response and drug resistance assessed on dried blood spots collected from HIV patients on antiretroviral therapy in Angola. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008; 61:694-8.
- 126.Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. Management guidelines, including information for health workers and parents. Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization 2001.
- 127.Bártolo I, Casanovas J, Bastos R, Rocha C, Abecasis A.B, Folgosa E, Mondlane J, Manuel R, Taveira N. HIV-1 genetic diversity and transmitted drug resistance in health care settings in Maputo, Mozambique. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2009; 51:323-31.
- 128.Bártolo I, Rocha C, BBartolomeu J, Gama A, Marcelino R, Fonseca M, Mendes A, Epalanga M, Silva P.C, Taveira N. Highly divergent subtypes and new recombinant forms prevail in the HIV/AIDS epidemic in Angola: New insights into the origins of the AIDS pandemic. Infection, Genetics and Evolution 2009; 9: 672-82.

129. Esteves A, Parreira R, Piedade J, Venenno T, Canas-Ferreira W.F. Genetic characterization of HIV type 1 and type 2 from Bissau, Guinea-Bissau (West Africa). *Virus Research* 2000; 68:51-61.
130. Parker SP, Cubitt WD. The use of the dried blood spot sample in epidemiological studies. *Journal of Clinical Pathology* 1999; 52:633-9.
131. Burnett RJ, François G, Kew MC, Leroux-Roels G, Meheus A, Hoosen AA, Mphahlele MJ. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus co-infection in sub-Saharan Africa: a call for further investigation. *Liver International* 2005; 25:201-13.